HANS MUCH

PATHOLOGISCHE BIOLOGIE
(IMMUNITÄTSWISSENSCHAFT)

VIERTE UND FÜNFTE AUFLAGE



1 9 2 2

LEIPZIG · VERLAG VON CURT KABITZSCH

Sept. 3 . 21

Geo. L. Hoffmann

Pittsburgh. Pa.

Die Pathologische Biologie

(Immunitätswissenschaft)

Eine kurzgefaßte Übersicht
über die biologischen Heil- und Erkenntnisverfahren
für Studierende und Ärzte

Von

Professor Dr. Hans Much

in Hamburg

Vierte und fünfte
völlig umgearbeitete Auflage
mit 8 Tafeln und 7 Abbildungen im Text



1 9 2 2

Leipzig · Verlag von Curt Kabitzsch

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G. Würzburg.

Vorwort zur ersten Auflage.

Ich war seinerzeit wohl der erste, der im gleichen Verlage eine kurzgefaßte Übersicht über die Immunitätsphänomene für Nichtspezialisten herausgab. Wenn ich mich nun heute, wo inzwischen zwei Bücher über denselben Stoff erschienen sind (Citron, Wolff-Eisner), dennoch zu einer Erweiterung meines ersten Büchleins entschließe, so geschieht das weniger aus einem innersten Bedürfnisse von mir selbst, sondern vor allem, weil ich von den verschiedensten Seiten dazu gedrängt wurde.

An sich hätte ich den Herren Fachkollegen an den Hochschulen, denen ja das Lehramt obligatorisch zukommt, gerne diese Aufgabe überlassen. Aber die klinische Immunitätswissenschaft ist ein Gebiet, über dessen Gültigkeitsbereich man sich besser in der Nähe eines großen klinischen Materiales, als in experimentellen Instituten ein Urteil verschafft.

Das entnehme ich der Tatsache, daß man sich so oft gerade an uns wendet, die wir unsere wissenschaftliche Ausbildung in den Dienst der Klinik gestellt haben — oft unter gerade nicht günstigen Verhältnissen —, um so Klinik und Experimentalbiologie zu vereinigen und die eine an der andern wechselseitig zu kontrollieren und zu erweitern.

Man will gerade von uns ein Urteil hören. Und das auch wohl mit einigem Rechte.

Es ist ein großes Verdienst des verstorbenen Lenhartz, Klinik und Experimentalbiologie einander praktisch genähert zu haben. Eine ganze Reihe ähnlicher Institutionen sind inzwischen geschaffen worden. Und wenn derartige Institutionen einstweilen noch viel Mangelhaftes an sich tragen, so muß man eben bedenken, daß sie der erste Schritt auf einem neuen Wege sind. —

Das vorliegende Büchlein ist entstanden aus Vorträgen während der am Eppendorfer Krankenhause jährlich abgehaltenen Ärztekurse und aus Vorträgen bei anderen Gelegenheiten.

Ich halte es wohl für möglich, daß ein Nichtspezialist aus einem kurzgefaßten Lehrbuche sich einen Einblick in das Wesen,

in die Ziele und Leistungen der betreffenden Wissenschaft verschafft. Ich glaube aber nicht, daß man aus Lehrbüchern eine Untersuchungsmethode einwandfrei erlernen kann. Dennoch habe ich jedem Kapitel einen technischen Teil angefügt, um es dem Leser zu ermöglichen, zum mindesten in das Prinzip der Untersuchungsmethoden einzudringen. Ist er einigermaßen mit wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden vertraut, wird er den technischen Teil auch zu eigenen Versuchen benutzen können.

Es ist im ganzen mehr Wert auf das therapeutische Prinzip gelegt, als es sonst wohl in den knappen Rahmen hineinpaßt. Es herrscht ja heute eine auffallende Neigung, die diagnostischen Methoden zu überschätzen. Wenn so viele therapeutische Ziele in unserer Wissenschaft noch unerreicht sind, so liegt das vielleicht weniger an unüberwindbaren Schwierigkeiten der Materie, als an dem mangelnden Interesse, das gerade biologisch-therapeutischen Bestrebungen entgegengebracht wird. Die diagnostische Idee erobert sich im Fluge die Welt. Man kann aber die Not zur Tugend machen und sich mit dieser Tatsache abfinden, indem man die diagnostischen Bestrebungen lediglich als Vorarbeiten für therapeutische Leistungen ansieht.

Was Großes geleistet wurde, habe ich versucht zu beleuchten. Aber auch ebenso das, was noch viel mehr zu leisten übrigbleibt. Nichtwissen und Nichtkönnen frei zu beleuchten, ist ersprießlicher fürs Weiterkommen, als das Aufstellen und — oft äußerst ingeniöse — Verfechten von Dogmen.

Dogmen regieren zwar immer. Der Liberalismus ist nicht fürs Herrschen bestimmt. Das liegt in seinem Wesen. Dennoch hoffe ich, daß der Versuch dieses Buches, den Stoff möglichst dogmenlos darzustellen, nicht vergeblich sei.

Jede große Erfindung hat ihre Gegner, ebenso wie es ihre Übertreiber hat. Das ist nicht wunderbar. Aber es soll auch nicht stören.

So beabsichtigt denn auch das vorliegende Buch nicht, die herüberzuziehen, die der Immunitätswissenschaft ablehnend gegenüberstehen. Aber es mag denen ein Führer sein, die diesem Gebiete fernstehen, jedoch das Bedürfnis haben, es kennen zu lernen. Sie werden Tatsachen und Aussichten hören und — das versteht sich von selbst — viele Rätsel.

Hamburg-Eppendorf, im November 1910.

Hans Much.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Das Buch soll keine Literaturzusammenstellung sein. Es soll das Wesen der Immunitätslehre kurz umreißen und an den ungelösten Fragen nicht plaudernd vorüberführen. Der Leser wird selbst ersehen, wo die gerade Straße zum Ziele nicht weiter geht, wo unser Streben Umwege und Seitenwege einschlagen muß, um wenigstens vorwärtszukommen. So wird er zum Nachdenken angeregt, Fragen werfen sich auf, und eigene gedankliche oder praktische Anteilnahme, die sich daraus ergibt, wird ihm und uns willkommen sein.

Wem es nur um einen Überblick zu tun ist, der lasse alle mit „Technik" überschriebenen Abschnitte ruhig beiseite.

Hamburg, Ostern 1914.

Hans Much.

Aus dem

Vorwort zur dritten Auflage.

Die Immunitätswissenschaft oder experimentelle Therapie oder am besten pathologische Biologie genannt, ist augenblicklich der Hygiene zugeteilt. Schon längst wird erkannt, daß sie bei wachsenden Aufgaben und wachsender Betätigung dort nicht mehr hingehört. Man dachte deshalb daran, sie ganz aus der Universität herauszunehmen und sie rein dem Forschungsinstitut zu überlassen. So angenehm das für die Biologen wäre, so wäre es sachlich das Allerverkehrteste. Denn wenn es dem Mediziner an etwas fehlt, so ist es das biologische Denken. In der Zukunftsmedizin wird deshalb die Biologie ein Hauptfach des Unterrichts werden. Das letzte Wort darüber hat der Kliniker. Selbst die nicht modern denkenden Kliniker werden zugestehen, daß die Klinik durch die Biologie in dem letzten Jahrzehnt in ihren Me-

thoden, Erkenntnissen und Heilbestrebungen ganz außergewöhnlich bereichert ist, mindestens hundertmal mehr als durch die Pharmakologie. Die Biologie gehört als ein eigenes Ordinariat und Prüfungsfach zur inneren Klinik, und zwar mit mindestens demselben, tatsächlich aber mit größerem Rechte als die Pharmakologie. Biologisches Denken muß die Grundlage jedes klinischen Unterrichts werden.

An Weitheit des Überblicks mangelt es fast überall, und wer Wahrheit und Klarheit bringt, macht sich darum häufig nur mißliebig.

Ich sehe die medizinische Wissenschaft nicht in den rosigen Farben, mit denen sie vielfach gemalt wird. Eine große Reformation tut not, vielleicht eine Revolution. Wir kranken an Einrostung oder Einseitigkeit trotz vieler einzelner Erfolge. Soll eine Erneuerung zum Ziele führen, so muß sich unsere Wissenschaft auf drei Pathologieen gründen, auf:

1. Pathologische Anatomie;
2. pathologische Physiologie;
3. pathologische Biologie.

Hamburg, Neujahr 1920.

Hans Much.

Vorwort zur vierten und fünften Auflage.

Zur unliebsamen Überraschung meiner besonderen Gönner in Deutschland und gegen meine eigene Erwartung bin ich im Herbst 1921 nach jahrelanger schwerer Krankheit wieder gesund und verjüngt geworden. So kommt es, da wir ja in unserer geistigen Einstellung nur allzusehr vom Körper abhängig sind, daß ich vieles von dem, was ich damals tragisch und dringlich nahm, jetzt lächelnd und abwartend betrachten kann. Vor allem orthodoxe Unduldsamkeit und persönliche Verunglimpfung. Auch die richtige Stellung der pathologischen Biologie als selbständiges Lehrfach mag ruhig einer reiferen Zeit überlassen bleiben.

In einer bedeutenden Wochenschrift wurde die zweite Auflage meines Lehrbuches klassisch, die dritte geistvoll, aber voller Widersprüche genannt. Wer kritisch denken lernte, weiß, daß eine Zusammenschau ohne scheinbare Antinomien nicht möglich ist. Und in der dritten Auflage wurde der Versuch einer Zusammenschau gemacht. Wissenschaft ist nicht Aufzählung von Einzelheiten, Einzelschau, sondern allemal Zusammenschau. Deshalb ist sie auch so schwer in Erkenntnis und Mitteilung. Auch die mangelhafte Tragfähigkeit des Wortes ist schuld daran, daß alles, was mit dem Worte mitgeteilt wird, eben zu guter Letzt nicht endgültig mitzuteilen ist, so daß es schließlich immer zu Wortklauben und Wortglauben kommt. Im Letzten und Besten, was gesagt werden soll, verwirrt das Wort, und mag es noch so trefflich gemeistert werden. Das ist menschliche Tragik.

Einer lebendigen Wissenschaft, einer Wissenschaft des Lebenden, wie es die Medizin sein soll, muss die trügerische Sicherheit der jeweils gerade herrschenden Regeln und Konzilbeschlüsse besonders gefährlich werden. Die galenische Erstarrung in Formeln hat sich vor und nach Galen nur allzuoft wiederholt. Vielleicht stand unsere Wissenschaft gerade wegen der ungeheuren Verbreiterung des Wissens niemals vor einer so großen inneren Gefahr wie jetzt. Alle Verbreiterung des Wissens bringt die Wissenschaft mehr rückwärts als vorwärts, solange sie rein mechanistisch gelenkt wird. Erst wenn die vielen schwankenden einzelnen und notwendigen mechanistischen Einzelseile von der überblickenden geschulten Denkkraft zu starken Tauen geordnet sind, wird sich die Medizin aus der Ebene des Wissens zur Höhe der Wissenschaft emporleiten.

Denn trotz kräftiger und gediegenster Gegenströmungen in dem jüngeren Geschlecht herrscht bei uns zur Zeit immer noch, wenn auch stark umstritten, die alte materialistisch-mechanistische Richtung. Diese sieht eben nur die eine Seite der Medizin und vermag nicht einzusehen, daß die Medizin als Wissenschaft eine Verknüpfung von Naturwissenschaft und Denkwissenschaft sein muß. Über die mechanistischen Lösungsversuche der Welträtsel lächeln wir längst; bei dem Lebensrätsel, wie es sich für uns in höchster Form im Menschen darstellt und wie es durchaus zum inneren Anliegen des Arztes gehören muß, wird es uns hoffentlich ebenso ergehen. Medizin als Wissenschaft ist Verknüpfung. Die mechanistische Naturwissenschaft ist die uner-

läßliche Grundlage und Bedingung, ihre Verfahren geben die Wege und Richtlinien, sind Stützpunkte, sind Lehrer, Führer und Richter. Aber so sicher sie an sich sind, so beginnt sofort die Unsicherheit, wenn sie als ausreichend für die Erklärung des Menschen angewandt werden. Wäre in einer lebendigen Wissenschaft Einzelwissen gleich Gewißheit und wäre der Medizin rein mechanistisch beizukommen, dann müßte der Streit des Einen gegen den Andern längst zur Ruhe kommen oder mindestens abflauen. Und der brennt, ja tobt gerade heute gehäßiger und widerwärtiger denn je, und zwar sogar um die einfachsten chemisch-physikalischen Geschehnisse im Menschen.

Der verknüpfende Kritiker wird auch einmal bei uns das letzte Wort haben. Freilich, bis dahin ist es noch ein langer Weg.

Der Versuch einer Zusammenschau auf meinem Sondergebiete schien mir in der dritten Auflage nicht völlig gelöst. Ich habe deshalb die neue umfassend überarbeitet und würde mich freuen, wenn berufene Urteiler sie nicht klassisch, sondern im philosophischen Sinne kritisch bezeichnen würden.

Jedenfalls will dies Buch ein kritisches Lehrbuch sein, das den Versuch macht, die Fülle der Erscheinungen nicht nur aufzuzählen, sondern sie auch zusammenzusehen und unter große Gesichtspunkte in den gesteckten Grenzen aller Erkenntnis einzureihen, ohne sich des vornehmsten Rechtes, des der Andeutung und Anregung zu begeben. So will es eben ein wirkliches Lehrbuch sein, das Einblick und Überblick ermöglicht.

Und so lege ich es jungen und alten Kollegen in die Hände, sofern sie sich gleich mir das Leitwort des großen Naturforschers Goethe zu eigen gemacht haben:

„Wir bekennen uns zu dem Geschlechte, das aus dem Dunkeln ins Helle strebt!“

Stockholm, im Juli 1922.

Hans Much.

Inhaltsverzeichnis.

I.

Biologie.

Die Immunitätswissenschaft soll uns einen Einblick in die Lebensvorgänge geben, die sich abspielen, wenn Körper und Krankheitserreger aufeinanderprallen. Aus diesem Einblick gewinnen wir dann zugleich Verfahren für Krankheitserkenntnis, Krankheitsverhütung und Krankheitsheilung. Die Immunität im engeren Sinne spielt dabei nur eine Rolle neben anderen. Man sollte dieses Gebiet, das unzweifelhaft die unerläßliche Grundlage der Zukunftsmedizin werden muß, besser Nosobiologie oder pathologische Biologie nennen. In der Zukunftsmedizin muß die pathologische Biologie zwar nicht die pathologische Anatomie verdrängen, aber sie wird, wenn anders kein Stillstand erfolgen soll, ein Hauptfach der Vorbildung werden müssen. Stillstand in der Wissenschaft heißt Rückschritt. Wenn irgend etwas, und zwar auf allen Gebieten der Heilkunst not tut, dann ist es der Einblick in die pathologischen Lebensvorgänge. Davon weiß aber zur Zeit nur eine Minderzahl etwas. Wir sind falsch eingestellt. Der Medizin tut eine große Erneuerung und Umkehr not. Die kleinen Maßstäbe des modernen Denkens lassen aber befürchten, daß diese Erneuerung wieder nur in Halbheiten stecken bleibt, obwohl die Besten ihre Notwendigkeit erkannt haben. Die Halbheiten sind zu vermeiden durch eine gründliche Umkehr, Umwertung und Einstellung auf die Biologie.

Da ich die Schule des Denkens durchlaufen habe, weiß ich sehr wohl, daß in den Grenzen der reinen Vernunft dem Fernstehenden ein sicherer Einblick in die Biologie nur derart gewährt werden kann, daß man die Erscheinungen kurz aufzählt und die Anwendungen ebenso kurz ableitet, soweit sie sich für die Praxis ergeben. Bei solchem Verfahren hätte man den Vorteil, sich mit Andersgläubigen nicht zu reiben; man hätte aber auch den Nachteil, das Nachdenken des Hörers kaum anzuregen, geschweige denn den Vertrauteren zu eigenen Schaffungen

zu reizen. Denn alle wirkliche Schöpfung entspringt nun einmal aus Ideen im Sinne Kants. „Wer keine Ideen mehr hat, hat auch bald keine Begriffe mehr“ (Goethe).

Wir werden uns also bei unserem kurzen Überblicke nicht nur damit zu begnügen haben, die Begriffe einzuordnen und die Erscheinungen aufzuzählen, aus denen die Begriffe abgeleitet sind, sondern wir werden uns auch mit den Ideen zu befassen haben, die den Begriffen zugrunde liegen und über die Begriffe hinausgehen. Dabei werden wir uns bewußt sein, daß die Schilderung des Begrifflichen ohne persönliche Zutat zu erfolgen hat, daß aber jeder persönliche Einschlag bei der Schilderung des Ideellen unmöglich ausgeschaltet werden kann. Denn die Begriffe sind jedem zugänglich; aber in Ideen sieht eben der Eine weiter als der Andere. Der Wertunterschied der Menschen besteht ja in der Kraft und Fähigkeit für Ideen; das Genie mißt sich nicht nach Begriffen, sondern nach Ideen. Und die Genies untereinander messen sich nach Menge und Umfang der Ideen. Idee ist Mittel zum Erkenntnisaufstieg. Und deshalb stört die persönliche Zutat beim Schildern ideeller Werte keineswegs. Wer beschreibt, kann die Leitsterne des Andern nie so übersehen, wie sie, gebunden an Persönlichkeit, im Andern lebten. Man sieht zumeist nur das Erreichte; das Erstrebte entgeht, obwohl es viel höheren Wert hat.

Durch Einordnung und Aufzählung läßt sich der Wert von Leistung und Idee nie wirklich fassen. Wir werden darum der Leistung am besten gerecht, wenn wir zugeben, daß eine Objektivität unzulänglich ist, und eingestehen, daß die Ideen Anderer zu guter Letzt durch das Licht unserer Augen erkannt werden. Denn die Leistung gehört in die Erscheinungswelt. Hier aber gibt es keine Tatsachen, auch keine naturwissenschaftlichen. Nirgends eine Behauptung, der nicht ernsthaft widersprochen wäre. Auch „Feststellungen“ sind für den Weisen wandelbar; nur die Idee, die hinter ihnen steht, hat Wesen.

„So ist es!“ ist leicht gesagt und seicht gesagt bei allem, was über die reine Erscheinung hinausgeht. So spricht das Scheinwissen, und ihm entspringen all die Vernunftverirrungen, nach denen man aus den Erscheinungen, die die Naturwissenschaft erschließt, das deuten will, was hinter der Erscheinung liegt, nach denen man die Rätsel dieser Welt zu lösen und eine Weltanschauung aufzubauen sich erdreistet. Es ist die Keckheit des Halbwissens, die hier zu Werke geht.

Wir wollen also nicht mit dem Schematiker Aristoteles sprechen: so ist es!, sondern mit einem der klarsten und kühnsten aller Denker, Plato: „Es ist möglich, daß es alles so ist, wie ich eben sage. Aber Gott mag wissen, ob es wirklich richtig ist."

Es ist eine große Tragik unseres Berufes: Wir erkennen die Unhaltbarkeit mechanistischer Erklärungsversuche und wissen, das Eigentliche, Letzte, Größte, Bewegende, Schaffende, Formende, das Wesen des Lebens bleibt dadurch unberührt. Dennoch sind wir einzig auf diese Erklärungsart angewiesen, wenn wir schon erklären und nicht schwärmen wollen. Freilich ist davon bis zum innerlichen Begreifen ein langer Weg. Welcher wirkliche Forscher ist nicht in seiner Jugend geblendeter Optimist und glaubte nicht an einen Vorstoß in die Tiefe, der doch endlich einmal möglich sein müsse. Glücklich er, wenn er am Ende seiner Bahn nicht im fahlen Dämmergrau des Pessimismus steht, sondern über den Skeptizismus den Hafen des Kritizismus gefunden hat, der alle Gegenstände in klarem, kaltem Lichte sicher zeigt und zugleich ebenso klar und kühl den einzigen Weg über sie hinaus weist.

Haben wir uns damit abgefunden, daß alle Naturwissenschaft Oberflächenschau ist, dann brauchen wir sogar der Verbreiterung des Wissens eine gewisse Bewunderung nicht zu versagen. Nur daß daraus allzu leicht eine falsche Einschätzung entspringt, so daß selbst faustische Naturen im Beschränkten stecken bleiben.

Die rein mechanistische Betrachtungsweise als Allerklärerin hat in der Biologie besonders traurig gewirkt, auch insofern, als sie nicht nur Tier gleich Mensch setzte, sondern alle „Gesetze" überhaupt am kleinen Tier ablas und vor allem das harmlose Meerschweinchen zum Maß aller biologischen Geschehnis setzte. Es ist noch gar nicht zu ermessen, wie sehr wir durch die klinikfernen Tierversuche in unserem Wissen um den Menschen in die Irre geführt sind. Das klägliche Fiasko der bakteriziden Serumtherapie ist nur eines von vielen Beispielen.

Zum Teil erklärt sich das nutzlose Überwuchern der Tierversuche dadurch, daß die Institute ohne Verbindung mit dem kranken Menschen einfach auf Tierversuche angewiesen sind, im Gegensatz zu Amerika und England. Biologisch durchgebildete Kliniker wissen denn auch häufig die Probleme viel weiter zu fassen als die Fachbiologen. Eine spätere Zeit wird über die vielen für die Menschenbiologie geopferten Meerschweinchen vielleicht einmal ebenso lächeln wie wir über das Grübeln des

römischen Haruspex in den Gedärmen der Opfertiere, aus denen er die Geschicke der Menschen bestimmen wollte.

Hiermit soll selbstverständlich nicht der Tierversuch verurteilt werden. Im Gegenteil. Tierversuche sind als solche berechtigt und notwendig. Man muß sich ihnen gegenüber nur das klare Denken bewahren. Selbst in der Philosophie sind über die Analogien kluge Köpfe gestolpert. Man bezeichnet oft noch immer als „exakte" Wissenschaft, wenn man gerade aus Tierversuchen Rückschlüsse auf den Menschen zieht und wenn man aus Erfahrungen bei einer Tierart Gesetze aufstellt, die allgemein gelten sollen. Das ist ein schlimmer Fehler, zumal alle künstlichen Versuche fast immer nur für eine bestimmte Tierart in einer bestimmten Richtung Gültigkeit haben. Aber der Fehler liegt zu nahe, als daß wir ihn nicht alle gemacht hätten. So kommt es, daß die „exakte" Wissenschaft sehr häufig zur „phantastischen" wird, während sie gerade die zu Phantasten stempeln möchte, die in klarer Überschau und in genügender mathematisch-logischer Denkklarheit die Fehlschlüsse aus Analogien vermeiden und selbst ihre kühnsten Gedankengänge aus dem Grunde der für sie allein zutreffenden wahren Wirklichkeit herausholen[1]).

Ich spreche in diesem Buche also nicht einseitig von Meerschweinbeschau, sondern will versuchen, von Menschenschau zu reden. Da ist allerdings die größte Unsicherheit. Denn — abgesehen von allem Andern — jedes biologische „Gesetz", d. h. die allgemeine und notwendige Anwendbarkeit einer begrifflich geordneten Erfahrung ist hier gebunden durch die Besonderheit (Individualität) des hochkomplizierten Einzelwesens.

Ich möchte nun am liebsten die ganze pathologische Biologie hier umgreifen, trotz der Unergründbarkeit des Lebens und der Bedingtheit der Äußerungen. Aber mir sind Grenzen gezogen, so daß ich mich auf die Immunitätswissenschaft beschränken muß. Es ist diese allerdings einer der Kernteile, und ich will versuchen, sie wenigstens so weit wie möglich zu fassen, ohne daß das Buch seines eigentlichen Zweckes, ein Lehrbuch für Studenten und Ärzte zu sein, verlustig ginge.

Noch eins: Entdeckungen sind Kinder der Erleuchtung. Nicht jede neue Beobachtung ist Tat und Entdeckung,

[1]) Treffend ist das von dem großen Praktiker Bier in der Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1523, vor allem in der Anmerkung 43 ausgedrückt.

ebensowenig wie Technik Kultur ist. Die Tat entspringt aus der Idee. Mit der photographischen Kamera entdeckt man nicht.

Wahre Wissenschaft ist Kunst, nicht Kunde. Daher die Unzahl der wissenschaftlichen Stümper und das Häuflein der Meister.

Der eigentliche Inhalt aller medizinischen Wissenschaft ist Heilen. Wir haben allermeist nur noch Heilkunde. Daß aus Heilkunde wieder Heilkunst wird, dazu kann uns allein die Biologie verhelfen. Die Aufgabe ist also so groß und edel, wie sich nur denken läßt.

Von Heilkunde zu Heilkunst.

II.

Das Wechselspiel.

Man hat das Leben mit dem Reizbegriff erklären wollen. Ein kindliches Unterfangen. Das Wesen des Lebens bleibt unseren beschränkten Sinnen ewig verborgen. Nicht so seine Äußerungen. Im Wort Äußerung steckt das Wort Außen. Reizbarkeit ist allerdings eine Äußerung des Lebens. Aber auch die Reizlehre ist Außenschau. Dessen müssen wir uns bewußt bleiben.

Die Reizbarkeit ist eine wesentliche Äußerung des Lebens in der Erscheinungswelt. Ja wir sprechen von Leben in der Erscheinungswelt nur dann, wenn die Fähigkeit, auf Reize zu antworten, vorhanden ist.

Dasselbe kann man aber schließlich auch von jedem chemisch-physikalischen Kräftesystem sagen. Die Fähigkeit, auf Reize zu antworten, d. h. die Reizbarkeit, ist also ganz gewiß nicht das Wesen des Lebens. Eher schon, daß es nur durch Reize und Reizantworten erhalten werden kann, was zugleich die alte Weisheit bestätigen würde, daß Leben bis in die kleinste Form ständige, unendliche Bewegung ist. Aber auch das kann man wieder von j e d e m Atom sagen, das ja eine Welt gewaltigster Bewegung ist. Wo Bewegung, muß auch Reiz und Reizbarkeit sein. Wir können nicht umhin, das Besondere in der Reizbarkeit des L e b e n s unter Zweckbegriffen zu betrachten. Die Zweckbetrachtung ist bei unserem diskursiven Verstand unerläßlich für jede Naturwissenschaft. Unerläßlich, wie der Begriff von Ursache und Wirkung. Wir brauchen ihn, weil wir niemals intuitiv erkennen können, für unsere schwachen Sinne Möglichkeit nicht zugleich Wirklichkeit ist. Aber er ist eben nur Hilfsmittel unserer Erkenntnis, doch ein solches, daß Erforschung des Zweckes der Hauptinhalt und die Hauptberechtigung aller biologischen Forschung ist. „Ein organisiertes Produkt der Natur ist das, in dem alles Zweck und w e c h s e l s e i t i g auch Mittel ist!“ (Kant.) Nur

daß der naturwissenschaftlich angewandte Zweckbegriff niemals als „erklärendes“, sondern nur als „regulatives Prinzip“ verstanden werden darf.

Wir können nicht umhin, für die Reizbarkeit des organischen Lebens den Zweckbegriff Selbsterhaltung einzustellen. Diese wird durch Selbstregulierung ermöglicht, und dazu ist wiederum Anpassung nötig. In dieser Form ist der Gedanke des „Reizes“ für die Biologie unentbehrlich.

Hätte man den Reizgedanken folgerichtig durchdacht, hätte man sich vor vielen Irrtümern in der Krankheitserklärung schützen können. Denn es ist klar, daß zu dem Begriff Reiz oder Reizbarkeit immer ein Zwiefaches gehört: Das, was reizt, und das, was reizbar ist, was auf den Reiz antwortet. Es waltet hier also ein biologisches Wechselspiel.

Mit dem Reiz ist also die Reizantwort noch nicht erklärt, und mit der Reizantwort noch nicht die Art und Größe des Reizes. Denn ist man sich des Wechselspiels bewußt, so hat man auch ohne weiteres die beiden Hauptreizgesetze: Die Reizantwort ist abhängig von der Art des Reizes. Es gibt also lebensgünstige und lebensungünstige Reizgrade. Und: Die Reizantwort ist aber auch abhängig vom Zustand des Antwortgebers.

Ein Reiz derselben Art kann dem Grade nach ganz verschiedene Antworten hervorrufen. Und ein Reiz desselben Grades kann bei verschiedenen Zuständen der reizbaren Substanz ebenfalls wieder ganz verschiedene Antworten hervorrufen. Das Wechselspiel setzt sich also zusammen aus Reizgrad und Reizzustand.

Schon vorweg bemerkt sei, daß bei allem, was Krankheit ist, der Reizzustand noch wichtiger ist, als der Reizgrad.

Ist Reizbarkeit eine wesentliche Fähigkeit des Lebendigen, ja geradezu Maß und Voraussetzung des Lebens, so ist umgekehrt auch der Reiz — im allgemeinen — die Voraussetzung für die Erhaltung der Reizbarkeit. Reiz verschiedenster Art: Nahrung, Bewegung, atmosphärische, seelische Reize u. a. Leben im Großen wie im Kleinsten ist, wie schon die Weisen aller Zeiten wußten, ein ständiges Werden ohne Stillstand, ein ständiger Wechsel, eine Summe von Vorgängen: eben ein Zustand; kein Gegenstand. Der Zustand verlangt ständige Einstellung und Regelung des Gleichgewichts.

Sind Reizgrad und Reizzustand derartig, daß das biologische Gleichgewicht immer wieder hergestellt wird, so sprechen wir

von Gesundheit. Dies Gleichgewicht hat eine bestimmte Schwingungsbreite, die wiederum bei den Einzelwesen verschieden sein kann. Wird sie überschritten, sprechen wir von Krankheit. Im Grunde genommen gibt es keine Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit. Es sind oft dieselben Reize, die einmal Gesundheit, andermal Krankheit erzeugen; und die Reizantwort der lebendigen Substanz ist der Art nach dieselbe, mag sie auf einen günstigen oder ungünstigen Reizgrad hin erfolgen. Auch Krankheit kommt aus dem Wechselspiel. Nur daß bei ihr aus Spiel und Gegenspiel nicht ein Gleichgewicht, sondern eine Störung des Gleichgewichts erfolgt. Diese Störung wird schließlich aber durch dieselben Kräfte herbeigeführt, wodurch Gesundheit gehalten wird. Krankheit ist Ausgleichsbestrebung, Streben zum Gleichgewicht hin. Wenn diese Bestrebung häufig vergeblich ist, so kann das also wieder sowohl an der Art der Reize oder an dem Reizzustand, oder an beiden liegen.

Für die Infektionskrankheiten muß dieser Satz allerdings erweitert werden, weil hier das Wechselspiel zwischen zwei lebendigen Wesenheiten stattfindet. Sie treten miteinander in Wechselwirkung, vielleicht mit dem ursprünglichen Bestreben gegenseitiger Anpassung. Entweder kommt es dann wirklich zu dieser Anpassung, oder das Gleichgewicht wird so verschoben, daß die Lebenstätigkeit des einen Lebewesens über die des andern die Oberhand gewinnt.

Leben als beständiges Werden steht ständig unter Einflüssen. Sie beeinflussen den Gleichgewichtszustand. Es ist letzten Endes ganz gleichgültig, wie wir uns die Vorgänge um diesen Gleichgewichtszustand oder Angleichungszustand herum vorstellen, ob als chemischen Vorgang oder als elektrische Schwingungen kleinster Teilchen, auch dadurch kommen wir dem Leben an sich keinen Schritt näher. Denn auch diese Versuche erklären nur die Lebensäußerungen. Wichtig wären sie nur, wenn wir dadurch wiederum Einfluß auf die Einflüsse gewännen. Denn alle unsere Bemühungen in Erkenntnis und Heilbestrebung sind nichts anderes als Versuche, in das Wechselspiel einzudringen oder einzugreifen. Es sind Versuche, die Einflüsse, die bei diesem Wechselspiele wirken, zu erkennen, oder selber Einfluß auf das Wechselspiel zu gewinnen. Kennen wir die Einflüsse, so haben wir häufig damit auch schon die Handhabe, selber Einfluß zu gewinnen.

Gehen wir kurz auf einiges ein, was bei dem Wechselspiel zwischen Reizgrad und Reizzustand, was bei dem Kräftespiel um

den Gleichgewichtszustand herum eine Rolle spielt. Ungleich wichtiger als der zeitweise überschätzte oder allein geschätzte Reiz ist dabei der Zustand des Lebewesens.

Alle biologische Geschehnis ist in erster Reihe abhängig von diesem Zustand der Reizbarkeit, von der Antwortsbereitschaft. Wir sprechen von Konstitution und Disposition. Den Wert der Konstitution haben seit langem alle Großen erkannt. Aber kaum einer ist dem Wesen dieses Begriffes näher gekommen als neuere Forscher, die von einer andern Seite an dieses Problem herangehen. Wenn nun auch die Konstitutionsforschung wieder einmal so deutlich wie kaum etwas anderes dartut, daß wir uns mit unserm Wissen seit Jahrtausenden nur in Spiralen drehen, daß nur die Form der Betrachtung wechselt, so gebührt doch gerade denen, die jüngst wieder mit allem Nachdruck auf die Konstitution hinweisen und neue Fingerzeige zu geben glauben (Martius u. a.) alle Ehre. Denn dieses zeitweilig stark vernachlässigte Gebiet ist die Grundlage aller Biologie und damit auch aller Medizin. Ich muß mich hier begnügen, auf die einschlägigen Arbeiten hinzuweisen.

Wie ein Gesamt- oder Teilverband von Zellen auf einen Reiz antwortet, das kommt in erster Reihe auf seine Konstitution an. Auf die Konstitution Einfluß zu gewinnen, ist schließlich die höchste Aufgabe aller edeln Medizin. Dabei müssen wir den Begriff zwiefach auffassen: als Gesamt- oder allgemeine Konstitution und als Augenblicks- oder besondere Konstitution. Von beiden sind Gesundheit und Krankheit abhängig. Dabei können wir das Wort Disposition vermeiden.

Die Gesamtkonstitution ist wieder das Ergebnis aus zweierlei. Erstens ist sie abhängig von der Befruchtung. Hier wird die Gesamtrichtung gegeben. Aber schon im Mutterleibe, vollends erst im äußeren Leben kann diese Richtung verändert werden, Schädigungen können eine Dauerschwächung, Kräftigungen eine Dauerstärkung herbeiführen. Eine kräftige Konstitution kann geschwächt, eine schwächliche gestärkt werden, und umgekehrt mit allen Übergängen. Auf die Rassenprobleme kann ich natürlich nicht eingehen. Es herrschen hier überhaupt noch viel Worte. Die späteren Einflüsse nach der Befruchtung kann man natürlich als „Kondition“ von der eigentlichen „Konstitution“ absetzen. Aber darauf kommt es dem Arzt, der helfen soll, nicht an. Ist ein Erwachsener einer Krankheitsgefahr ausgesetzt oder

von einer Krankheit befallen, so habe ich nach seiner Gesamtkonstitution in dem Sinne zu fahnden, wie sie sich als das Ergebnis aus der Befruchtung und späteren Einflüssen darstellt in dem Augenblick, wo ich helfen soll.

Es gibt also unbedingt Lebewesen, die konstitutionell leichter empfänglich sind für Krankheiten als andere. Sie besitzen eine ungenügende Reizbereitschaft gewissen Reizen gegenüber. Zu diesen Reizen können auch die Erreger gehören. Beide vorigen Sätze drücken schließlich ein Asylum ignorantiae aus, aber ein erlaubtes. Kann man auch die Konstitution ihrem Wesen nach nicht erfassen, so kann man doch ihre Schädigungen und Kräftigungen erfahrungsgemäß studieren und in erster Reihe berücksichtigen! Schließlich geht es hier wie in der theoretischen und praktischen Vernunft; was theoretisch nicht zum Ziele führt, kann praktisch von grundlegender Bedeutung werden.

Ich will gleich hier anmerken, daß der Begriff Konstitution mit dem der Immunität, vor allem mit dem der unspezifischen Immunität (Much) zum Teil zusammenfällt, und daß man die Arbeitsverfahren beider Forschungsgebiete wechselseitig noch längst nicht genug angewandt hat. Wenn der pathologischen Biologie etwas not tut, dann ist es der große Ruck heran an die Konstitutionsforschung. Und umgekehrt. Besitzt doch die pathologische Biologie eine Fülle neuer Untersuchungsverfahren, die, richtig angewandt, die Konstitutionsforschung auf eine wesentlich breitere Grundlage stellen können.

Welche gewaltige Rolle die Gesamtkonstitution spielt, sehen wir nirgends eindringlicher und zugleich unheimlicher als bei den großen Seuchen, und nirgends deutlicher als bei den Idiosynkrasien.

Wir müssen aber auch gerade für die pathologische Biologie wissen, daß es physiologische Schwächungen der Konstitution gibt: So die Zeiten der Entwicklung, der Schwangerschaft, der Jahre um 40—50. Hier antwortet der Körper anders als zu gewöhnlichen Zeiten, natürlich auch wieder gemäß seiner ursprünglichen Gesamtkonstitution.

Diese physiologischen Schwächungen gehen vorüber. Dagegen können Verhältnisse oder Angewohnheiten zu einer dauernden Schwächung der Gesamtkonstitution führen. Auch diese wirken natürlich auf den Einzelnen je nach seiner ursprünglichen Konstitution verschieden. Eine verwickelte Schau. Wer hier messen könnte, hätte viel gewonnen.

Eine der größten Dauerschädigungen ist die schlechte Ernährung. Das hat der Krieg genugsam gelehrt; das lehrt die Tatsache, daß Volksseuchen unter den Proletariern viel schlimmer hausen als unter den Wohlhabenden, ja, daß sie oft nur auf die Proletarier beschränkt sind. Durch die Ernährung ergänzen sich die Körpersäfte.

Fast ebenso schädlich ist der Mangel an Licht und Luft. Die entsetzlichen Wohnungsverhältnisse der Großstadt erklären gleichfalls die Proletarierseuchen. Licht und Luft sind teils als solche für die Körperkräftigung nötig, teils als Träger biologisch wirksamer Energien (radioaktive, elektrische Strahlen).

Daß Gifte den Reizzustand der Zellen verändern können, ist nicht verwunderlich. Opium, mäßig und vorübergehend angewandt, kräftigt; dauernd genommen, schädigt es. Ebenso Alkohol. Doch ist die Gifteinwirkung nicht zu hoch anzusetzen gegenüber den anderen Schädigungen, jedenfalls nicht für die Infektionskrankheiten. Die Gifte erzeugen eben eine Krankheit für sich. Unter alkoholfreien Völkern, wie den muselmanischen, ist z. B. die Sterblichkeit an ansteckenden Krankheiten nicht geringer. Der Alkoholiker ist für sich selbst in manchen Fällen nicht so sehr geschädigt; wohl aber seine Nachkommenschaft. Aus den Alkoholikerkreisen kommen vor allem die widerstandslosen Kinder.

Dauernde oder längere Beeinflussungen können auch durch überstandene Krankheiten hervorgerufen werden. Manche Konstitution wird durch bestimmte Krankheiten gestärkt, manche geschädigt.

Aber es gibt eine ganze Zahl von Krankheiten, die hauptsächlich durch Einflüsse kürzerer Art entstehen. Hier könnte man im Gegensatz zur angeborenen oder angeborenen plus erworbenen Gesamtkonstitution einen andern Namen einführen. Aber wenn dasselbe Lebewesen vorübergehend zu einer Zeit weniger widerstandsfähig ist als zu anderer, so kann man hier mit Fug und Recht von seiner augenblicklichen Konstitutionsschwächung sprechen. Jedenfalls gibt es nicht nur eine Gesamtanlage, die den Reizbarkeitszustand beeinflußt, sondern es gibt auch Einflüsse besonderer Art, die vorübergehend die Gesamtanlage beeinflussen. Sie haben vor allem bei dem Menschen, dessen Dasein unter dem bewußten und unbewußten Kampf mit Unbilden verschiedenster Art steht, große Bedeutung. Das armselige Meerschweinchen weiß nichts davon. Vielfach ist es uns ganz unmöglich, eine

Ursache für vorübergehende Schwächungszustände der Zellreizbarkeit zu finden. Um Schwächezustände muß es sich wohl handeln, nur daß diese sich sowohl in Unterreizbarkeit wie in Überreizbarkeit äußern können.

Es gibt somit Schwächungen unbekannter Art, die den augenblicklichen Reizzustand des Körpers oder eines Körperteiles verändern können. Aber einige können wir auch mit Namen nennen. Da ist vor allem das Heer der seelischen Erregungen und Ermattungen, deren Wirkungsart uns zwar unbekannt ist, deren Wirkung zu leugnen aber ein geradezu trostloses Armutszeugnis wäre. Selbst wenn wir bis ins kleinste das Laboratorium der Zelle ergründen könnten, so ist immer noch etwas da im Menschen, dem wir nie beikommen können und das nicht nur im äußern, sondern auch im innern Geschehen die wesentlichste Rolle spielt: Wille und Seele. Alles was den Willen als den Schöpfer und Träger alles organischen Lebens beeinflußt, muß auch seine Äußerungen und damit die Lebensäußerungen beeinflussen. Nur daß hier die theoretische Wissenschaft versagt, während der wahre Arzt im Handeln ja gerade hierauf oft den größten Nachdruck legen muß.

Schädigungen bestimmter Art können wir durch Versuch und Beobachtung nachweisen, ohne allerdings das Wesen der durch sie gesetzten Widerstandsunfähigkeit zu erkennen. So vermag man Tiere, die sich gegen Milzbrand immun erweisen, mit Milzbranderregern zu töten, wenn man die Tiere vorher abkühlt. Ebenso gelingt dies durch Übermüdung der Tiere. Bei anderen Ansteckungen kann man wiederum die unter gewöhnlichen Umständen vorhandene Immunität durch Überhitzung des Tieres so herabsetzen, daß eine tödliche Ansteckung mit dem unter gewöhnlichen Verhältnissen avirulenten Erreger erreicht wird.

Das sind also Schädigungen, die den Reizzustand des Gesamtzellverbandes oder einzelner Zellverbände schwächen. Sehr eigentümlich sind manche örtlichen Reize in ihrer Wirksamkeit. Es ist einfach Tatsache, daß durch nasse Füße sehr häufig Rhinitis, Pharyngitis, Tracheitis etc. ausgelöst werden. Die Übermechanistik konnte sich das nicht erklären, folglich bestritt sie die Tatsache. Wir wissen jetzt, daß Teilreize sich entweder auf den ganzen Körper oder auf andere Teile übertragen können, oder anders gesagt, daß nicht nur der gereizte Teil, sondern auch andere Teile und der ganze Körper auf einen Reiz antworten können. Offenbar sind die Erreger der Rhinitis usw. schon vorher

im Nasenrachenraum vorhanden. Aber für den Körper im Gleichgewicht sind sie harmlose Saprophyten. Wird das Gleichgewicht in irgend einer Weise gestört, in unserm Fall durch die feuchte Abkühlung der Füße, so vermögen sie nun ihrerseits einen Reiz auszuüben, den der Körper mit den Krankheitserscheinungen der Rhinitis, Pharyngitis usw. beantwortet. Auf diese Art, durch teilweise Störung des Gleichgewichts, entstehen viele Krankheiten.

Einen verhängnisvollen Einfluß haben eben die Erkältungen. Sie können mannigfacher Art sein, laufen in ihrer Wirkung aber darauf hinaus, daß plötzliche Abkühlungen des ganzen Körpers oder einzelner Teile das biologische Gleichgewicht des ganzen Körpers oder einzelner Teile stören, so daß nun Reize angreifen können. Die Reize sind meist schon vorhanden im Körper, können aber nun erst wirken (Erreger, Gifte). Sie können aber auch von außen kommen. Und wieder antworten die Körper je nach ihrer Gesamtkonstitution verschieden auf die einzelnen Reize. Es gibt eine breite Skala vom einfachen Schnupfen über Pneumonie, Enteritis u. a. zu den quälendsten Leiden, wie Ischias und Arthritis. Die Wirkung ist dieselbe, ob sie durch Nässe, eingeatmete kalte Luft, genossene kalte Speise, oder Hautabkühlung durch Zugluft hervorgerufen wird. Die Haut als eines der wichtigsten Immunitätsorgane ist hier auch besonders empfindlich und ausschlaggebend. — Unsere Väter hatten also völlig recht, von Erkältungskrankheiten zu sprechen, in dem Sinne, daß die Erkältung als Störer des biologischen Gleichgewichts, als erster Reiz, erst die Wirkung des zweiten Reizes, des Erregers oder dergl. ermöglicht.

Weiterhin können mechanische Schädigungen den richtigen Reizzustand der Zelle stören, d. h. einen bestehenden Krankheitsschutz aufheben. An sich wenig virulente Erreger können in zertrümmertem Gewebe starke Virulenz erlangen. Von den unverletzten Kräften des Körpers werden selbst im Blute kreisende Erreger in Schach gehalten; in einem in Unordnung geratenen Gewebe kommen auch die Abwehrmaßregeln in Unordnung. So können beispielsweise in dem gelockerten Uterusgewebe selbst solche Erreger eine hohe Virulenz erlangen, die vorher in der Scheide ein schmarotzendes Dasein führten und bei gewöhnlicher Wundinfektion kaum Krankheitserscheinungen auslösen würden. Viele Krankheiten kommen eben so zustande, daß schon lange vorher Keime im Körper sind, aber ohne zu schaden. Durch irgend eine Schädigung des Körpers wird das Gleichgewicht ge-

stört: sie gewinnen Einfluß. Die Schädigung ist der erste Reiz. Sie stört das Gleichgewicht.

Hier rühren wir an ein sehr heikles, noch völlig ungeklärtes Kapitel. Wie wird aus einem Schmarotzer ein Erreger? Z. B. Während einer Genickstarreseuche tragen viele Menschen den Keim im Rachen mit sich herum: er bleibt für die meisten ein harmloser Schmarotzer, nur für einige wenige wird er zum bösartigen Erreger. Oder das vorherige Beispiel vom Uterus. Wie wird aus dem Nebeneinander ein Wechselspiel? Es ist offenbar ganz unmöglich, daß der Keim plötzlich aus sich selbst „virulent" wird, sondern es kommt eben auf den Zustand des Menschen an. Dieser Zustand muß es machen, daß zu einer Zeit ein Keim nur ein Schmarotzer, zu einer andern Zeit ein Erreger wird. Irgend eine Schädigung macht den Keim reizfähig. Die künstlichen und plumpen Tierversuche sagen rein gar nichts; sie entsprechen in keiner Weise den natürlichen Verhältnissen, abgesehen davon, daß schon durch die Art der Erregereinverleibung eine Schädigung plumpster Art künstlich gesetzt wird. — Ein mechanisch geschädigtes Gewebe wird natürlich auch in seiner Reizbarkeit geschädigt sein und eine andere Reizantwort geben als ein regelrechtes. Dennoch muß gerade hier auch an eine Wirkung auf den Erreger gedacht werden. Bestimmte Kräfte der Zelle und des Blutes vermögen schädigende Reize „abzuwehren". Auf ungelockerter Haut und Schleimhaut kommt der Erreger gar nicht mit ihnen in Berührung. Lockert sich der Verband, dann treten diese Kräfte als Reiz an den Schmarotzerkeim. Dieser antwortet nun seinerseits. (Eine Kapsel bildet sich nur im Kampfe mit den Körperkräften!) Er setzt sich sozusagen zur Wehr und wird „virulent", weil er gereizt ist und sein eigener Antwortreiz auf einen ungeordneten Zellverband stößt[1]).

Aber die örtlichen Schädigungen brauchen nicht nur mechanischer Art zu sein. Jeder auch sonstwie geschwächte Ort kann das Wechselspiel zuungunsten des Körpers ausfallen lassen, sei es, daß er durch Stillegung, Nichtbenutzung, Giftwirkung u. a. geschwächt ist.

Eine andere Schädigung, allgemeine oder örtliche, kann durch dazwischentretende Krankheiten gesetzt werden. Auch das

---

[1]) So wird es auch lediglich auf den Körper ankommen, ob ein Streptokokkus, dem es gelingt im Körper Fuß zu fassen, im einen Falle zum Streptokokkus „erysipelatos", im andern zum „mitis", im dritten zu irgend einer andern Abart wird. Das erkennt sich am besten bei der Otitis media.

ist wieder ein sehr lehrreiches Kapitel für die Bedingtheit aller Reizwirkung. Denn es gibt dazwischentretende Krankheiten, die eine bestehende Krankheit heilen können, offenbar dadurch, daß sie die Reizfähigkeit der Zellen steigern. Andere dagegen schwächen die Reizfähigkeit und ermöglichen so eingenisteten Erregern, Angriffskraft zu gewinnen (Tuberkulose — Masern).

Für die Wirksamkeit eines Reizes ist aber nicht nur der Zustand der Zellen, auf den er trifft, wichtig, sondern auch der Ort. Allerdings kann man das ebensogut als örtlichen Zustand bezeichnen. Wir sprechen mit Recht, nur anders gesehen, von einem Schutz der unverletzten Haut. Trotzdem kann auch von hier aus Krankheit einsetzen. Der Reiz mancher Erreger ist vom Darm aus größer als von der Unterhaut. Und umgekehrt. Hühner sind gegen das Eindringen des Tetanusgiftes vom Unterhautzellgewebe her oder vom Blute aus stark geschützt. Sie vertragen auf diesen Wegen eine Giftmenge, von denen ein kleiner Bruchteil genügte, um ebenso angesteckte Säugetiere zu töten. Wenn man dagegen einem solchen Huhne vom Gehirn aus Tetanusgift beibringt, so kann man es mit sehr geringen Giftmengen töten. Wir müssen die Hühner trotzdem als tetanusimmun bezeichnen, da andere Tiere bei derselben Gifteinverleibung (unter die Haut und ins Blut) nur geringe Bruchteile der Giftmenge vertragen, die für Hühner vollkommen unschädlich ist, und da die Hühner aus leicht begreiflichen Gründen von selber im Leben niemals an Tetanus sterben.

Endlich kommt es bei dem Wechselspiel auch auf den Reiz selber an. D. h. auf den Grad des Reizes. Hier gilt das große erste biologische Reizgesetz (Arndt-Schulz): Sehr starke Reize lähmen, starke hemmen, schwache fördern und ganz schwache regen an.

Auch der Erreger ist ein Reiz. Es wird bei dem Wechselspiel zwischen ihm und dem Körper also sehr auf seine Menge ankommen. Ein Beispiel aus der künstlichen Immunisierung: Durch Schutzimpfung können wir bei Kälbern eine Tuberkuloseimmunität erzeugen. Die Tiere sind geschützt gegen die Ansteckungen, wie sie im Leben in verseuchten Viehbeständen von selber vorkommen und nicht geimpfte Tiere befallen; sie sind aber häufig nicht geschützt, wenn wir sie künstlich mit großen Mengen von Tuberkelbazillen anstecken. Trotzdem sprechen wir von Immunität, denn wir sind uns ja ihrer Bedingtheit bewußt.

Die immunisierten Kälber sind also vor einer natürlichen

Ansteckung geschützt, wahrscheinlich, weil die Ansteckungsmengen nur gering sind. Nicht immunisierte Tiere gehen auch an diesen geringen Mengen zugrunde. — Dagegen wird die bestehende Immunität bei künstlicher Anwendung großer Mengen durchbrochen. Die Immunität, die zweifellos besteht, ist also in diesem Falle abhängig von der Menge der virulenten Erreger. Umgekehrt erläutert unser Beispiel auch die Bedingtheit der Virulenz. Dieselben Bakterien erweisen sich immunisierten Tieren gegenüber in geringer Menge als avirulent, in größerer Menge als virulent, während sie für nicht immunisierte Tiere jederzeit virulent sind.

III.

Immunität und Virulenz.

Das letzte Beispiel führt uns nun zu den Ausdrücken Immunität und Virulenz, mit denen wir in diesem Buche dauernd zu tun haben. Sie sind eigentlich nur ein Untertitel von Reizgrad und Reizzustand. Reicht der Reizzustand eines Körpers aus, einem ungewohnten und gefährlichen Reizgrade standzuhalten, so sprechen wir von Immunität, wenn der Reiz von einem andern Lebewesen als Erreger ausgeht. Das Wort läßt sich aber auch viel weiter fassen. Und kann der Zustand der Zellen einem Erregerreiz nicht standhalten, sprechen wir von Virulenz.

Beides bedeutet eigentlich Fähigkeiten: Antwort-, Abwehrfähigkeit und Angriffs-, Ansteckungsfähigkeit.

Immunis hieß bei den Römern: frei von Tributpflicht. Das Wort wurde dann schon von den Römern bildlich gebraucht und auf solche Lebewesen übertragen, die einer bestimmten Krankheit keinen Tribut zu zahlen brauchten. Während ein nicht immuner Körper einer Krankheit im äußersten Falle durch sein Leben Tribut zahlen muß, wäre ein immuner Körper von dieser Tributpflicht enthoben: Die Krankheit hätte keinen Teil an seinem Besitzstande. Der verneinende Wortinhalt hat viel zu der irrtümlichen Vorstellung beigetragen, als meine man mit Immunität immer einen Zustand schlechthin. Denn Immunität und Virulenz sind nicht erklärbare Begriffe, sondern nach dem Sprachgebrauche Kants Ideen.

Ideen sind nicht nur unerklärbar, sondern auch im Naturgeschehen niemals ganz erreichbar. Wir können also auch im Leben nicht von einer unbedingten, einer Immunität schlechthin (absolut), ebensowenig wie von einer Virulenz schlechthin (absolut) sprechen. Mit der Einsicht, daß es sich bei beiden Worten um eine Idee handelt, gewinnen wir auch die

Erkenntnis, daß es nur eine bedingte (relative) Immunität und eine bedingte (relative) Virulenz gibt.

Wir sahen ja: Ein Reiz, ein Krankheitserreger, der bei dem einen Lebewesen derselben Rasse überhaupt keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen macht, also hierfür avirulent oder nur sehr wenig virulent ist, kann bei einem anderen Lebewesen die heftigsten, ja tödliche Erscheinungen auslösen, erweist sich also hier als hochvirulent. Also der Krankheitserreger an sich ist nicht virulent oder avirulent. Seine Virulenz beweist er nur im Wechselspiele mit dem Lebewesen, wobei es nicht nötig ist, daß dieses Lebewesen vorher künstlich oder natürlich immunisiert ist.

Wir sahen ja, daß es auf das Wechselspiel zwischen Reizgrad und Körperzustand ankommt, ob der Reiz nützlich, unschädlich oder schädlich wirkt.

Nichts zeigt die gegenseitige Abhängigkeit von Immunität und Virulenz so sehr und so im großen wie die bekannten Beobachtungen bei den verheerendsten Volksseuchen. Trotz der schlimmsten hygienischen Verhältnisse — man denke an die Seuchen des Mittelalters, an Napoleons Kriege, an die Pest in Asien — wird immer nur eine bestimmte Zahl befallen, während andere völlig unberührt durch das Feld der Verwüstung gehen. —

Bisher haben wir bei dem Wechselspiel nur die Verhältnisse an derselben Tierart betrachtet. Nun können wir aber um so weniger von einer Virulenz eines bestimmten Krankheitserregers schlechthin sprechen, als dieser meist nur für bestimmte Tierarten virulent, für andere dagegen schwach virulent, und endlich für noch andere ganz avirulent ist. So ist beispielsweise der Erreger der menschlichen Lungentuberkulose für Meerschweinchen außerordentlich virulent, für Rinder dagegen meist fast avirulent. Die Rinder besitzen also gegen diesen Erreger eine Immunität, die Meerschweinchen nicht.

Wir sehen also, daß alles auf das Wechselspiel zwischen Virulenz und Immunität hinausläuft. Die Biologie gibt, als die Wissenschaft, die diesem Wechselspiel nachgeht, tatsächlich die Grundlage aller Zukunftsmedizin. Wir können jetzt in anderer Fassung, eingestellt auf unsere besondere Aufgabe, sagen: Es gibt erstens je nach dem Reizzustand der Zellen Abwehrkräfte. Es gibt zweitens Einflüsse, wodurch die Abwehrkräfte beeinträchtigt werden können. Und wir werden sehen, es gibt

Einflüsse, wodurch sie begünstigt werden können. Behebung der schädlichen und Hebung der günstigen Einflüsse, darauf läuft alles hinaus, oder: Krankheit ist Gleichgewichtsstörung. Es gilt also das Gleichgewicht wieder herzustellen. Es muß uns darauf ankommen, daß die Immunität im Falle der Krankheit für den Einzelnen, im Fall der Seuche für die Allgemeinheit zur Krankheitsabnahme ausreicht. Ob sie an sich unbedingt ist, ist dabei ebenso gleichgültig, wie die Mittel, mit denen sie erreicht wird. Jede Krankheit erfordert ein besonderes Studium; es sind Riesenarbeiten.

Natürlich können wir auch umgekehrt sagen: es gibt Einflüsse, wodurch die Virulenz begünstigt oder geschädigt wird. Und wir haben danach zu streben, die begünstigenden zu beheben und die schädigenden zu heben. Wir sind gewöhnt, alles Geschehen von uns aus zu betrachten. Wir reden von einer Pathologie des Menschen. Wir könnten ebenso gut in diesem Falle von einer Biologie der Bakterien sprechen. Denn nicht nur der Körper immunisiert sich gegen die Bakterien, sondern auch die Bakterien können sich wohl bei längerem Aufenthalte gegen die Abwehrmittel des Körpers immunisieren. — Und umgekehrt reden wir von einer Biologie des Menschen und könnten in diesem Falle ebenso gut von einer Pathologie der Bakterien sprechen.

Und nun erkennen wir schon an dieser Stelle den Wahn der reinen Bakteriologie, die mit den Erregern allein Krankheit und Seuche erklären will und glaubt, mit dem Erregernachweis sei alles geschehen. Auch hier fehlt es wieder einmal an dem großen Überblick, an dem großen Allgemeinwissen, an der Kunst gegenüber dem Virtuosentum.

Denn die reine Bakteriologie reicht nicht einmal aus für die Frage: Wie wird der Mensch krank? Abgesehen von den Nicht-Erreger-Krankheiten, beleuchtet sie nur eine Seite dieser Frage und zwar diejenige zweiter Ordnung. Nicht der Erreger ist die Hauptsache, sondern der Zustand des befallenen Körpers. Im einzelnen Falle wissen wir also oft gar nicht, wie die Krankheit entstand, weil wir wohl den Erreger, aber nicht den Zustand des Körpers kennen, der dem Erreger das „Eindringen" erlaubte. Wenn sich die Biologie also die Frage stellt: Wie wird der Mensch krank? — so wird sie vor allem den Zuständen des Körpers nachspüren. Sie weiß, daß es sich um ein Wechselspiel handelt, bei dem der Spieler zweiter Ordnung, der Erreger, häufig bekannt

ist, bei dem der Spieler erster Ordnung, der Körper, in seinem jeweiligen Zustande noch viel erforscht werden muß, und wo zudem noch ein verbindendes X vorhanden ist.

Gar für Seuchenentstehung haben alle rein bakteriologischen Erklärungsversuche versagt. Hier ist das Kräftespiel vom Einzelnen auf die Allgemeinheit übertragen und hier ist das X des Wechselspiels besonders schwer zu ergründen. Pettenkofer suchte es im Boden; wir suchen es in der Luft. Gewisse Seuchen entstehen zu bestimmten Jahreszeiten. Andere sind periodisch. Dabei zeigt sich eine Übereinstimmung mit den Perioden der Sonnenflecke. Da diese auf magnet-elektrische Vorgänge zurückgeführt werden, so wäre an derartige Ladungen der Luft zu denken. Daß elektrische oder andere Vorgänge in der Luft, Ladungen und Entladungen, einen großen Einfluß auf den Reizzustand des Körpers ausüben, ist viel zu wenig bekannt. Sensible Menschen fühlen ein Gewitter schon einen Tag vorauf durch einen wahrhaft krankhaften Zustand (Erschöpfung, Gliederschmerz, Fiebergefühl u. a.). Andere haben bei jedem Witterungswechsel richtig körperlich zu leiden, ohne im geringsten „Neurastheniker und Hysteriker" zu sein. Man findet das bei Handarbeitern genau so wie bei Geistesmenschen. Warum sollen also Vorgänge der Atmosphäre in ihrer Wirkung auf den Körperzustand nicht dem Seuchenerreger den günstigen Boden vorbereiten? Daß ein periodisches Auftreten nicht lediglich an dem Erreger liegen kann, ist selbstverständlich.

Die Biologie hat aber nicht nur zu fragen: Wie wird der Mensch krank?, sondern auch: Wie wird der kranke Mensch geheilt? Und wie erhält sich der Mensch gesund?

Bei diesen Fragen versagt die reine Bakteriologie schon ganz, und nur aus dem biologischen Wechselspiel sind sie zu beantworten. Hierbei kann die Immunbiologie über die reinen Erregerkrankheiten hinausgehen.

Auch der Begriff der Gesundheit gehört hierher. Denn er deckt sich für den Arzt nicht mit dem Begriff: Richtiges physiologisches Funktionieren. Während des Lebens wird ja häufig genug das Gleichgewicht gestört, oft täglich. Gesundheit kann Unberührtheit bedeuten, aber auch Immunität: ein nie gestörtes, ein wiederhergestelltes, ein wachsambereites Gleichgewicht. Man denke auch an die Latenz (Lues), wo der Mensch ebenfalls „gesund" ist.

Es gilt also acht zu geben, die Störungen des Gleichgewichtszustandes zu beheben, oder die Störungen zu vermeiden. Beheben, indem man dem Körper hilft in seinem Bestreben, das gestörte biologische Gleichgewicht wieder herzustellen; vermeiden, indem man die Störungen unmöglich macht, oder sie im Keim erstickt, oder sie in Grenzen hält, die das Leben nicht bedrohen. Das ist der Sinn aller Heilkunst.

IV.

Reizgesetze.

Die biologischen Reizgesetze geben große Grundrichtungen. Das erste, von Arndt-Schulz, handelt vom Reiz. Ich erwähnte es schon. Sehr starke Reize ein und derselben Art lähmen, mittelstarke hemmen, schwache beleben und ganz schwache regen die Zelltätigkeit an. Schulz hat das an vielen Beispielen erörtert. Es ist eine Schmach, wie dieser verdiente Mann jahrzehntelang verlacht oder vorsätzlich totgeschwiegen wurde. Er mußte so das Los derer teilen, die sich weigern, auf die orthodoxen Glaubenssätze des zeitgenössischen wissenschaftlichen Papsttums blindlings zu schwören. Das Gesetz, das die grundverschiedene Wirkung eines und desselben Reizes je nach seiner Dosierung feststellt, ist von äußerster Wichtigkeit.

Das zweite Gesetz handelt vom Reizzustand und sagt: Selbst ein- und dieselbe Reizmenge wirkt verschieden, je nach dem Zustand der Zelle, auf den sie trifft. Eine gelähmte Zelle antwortet anders als eine normale, und diese wieder anders als eine überreizte. Ferner: Ein gewohnter Reiz wirkt anders als ein ungewohnter.

Das dritte Gesetz bemüht sich um die Wirkung mehrerer Reize zu gleicher Zeit und bedarf noch weiterer Forschung. Wir wissen, daß jede Zellart sich die für ihr Leben besonders geeigneten Stoffe aus dem Blute auszuwählen vermag. Ist es nun auch so bei den anormalen Reizen? Was tut sie, wenn sie schädlichen und nützlichen Reizen zu gleicher Zeit ausgesetzt ist? Offenbar wird sie sich auch hier anders verhalten, je nachdem sie schon erkrankt (gelähmt oder überreizt) oder noch normal ist. Eine normale Zelle kann dann gewiß zuerst auf den günstigen Reiz antworten und, dadurch in ihrer Lebenstätigkeit gesteigert, den ungünstigen überwinden. Anders die schon erkrankte, die also schon unter einem ungünstigen Reiz steht. Es ist noch nicht ausgemacht, ob diese selber dann noch auf den günstigen Reiz (mag er derselben oder anderer Art sein) antworten kann, oder

ob eine andere Zelle für sie eintreten muß. Es ist das ein Hauptproblem bei aller Therapie. S. später.

Das vierte Reizgesetz muß ebenfalls in seiner endgültigen Form erst noch geschaffen werden. Es muß die Frage beantworten: Wie wirkt ein und derselbe Reiz auf verschiedene Zellarten? Mit diesem Problem beschäftigt sich ja seit langem die Pharmakologie, ohne es indessen für die pathologische Biologie irgendwie erschöpft zu haben. Wie schwierig hier die Verhältnisse liegen, zeigen besonders eindringlich die Spätreaktionen. Die Spätreaktionen sind überhaupt ein Kapitel, das noch ganz der Bearbeitung harrt. Wir sehen im allgemeinen viel zu nahe und führen eine Wirkung immer auf die zeitlich nächstliegende Ursache zurück. Das ist in der pathologischen Biologie gewiß oft genug schuld an großen Irrtümern besonderer und allgemeiner Art, ebenso wie an dem Streit der Meinungen, der ja eigentlich in der mechanistischen Naturwissenschaft unmöglich sein müßte, aber nirgends fesselloser tobt als hier. Die wirklichen Ursachen für ein biologisches Geschehnis liegen oft weit zurück. Das ist vielleicht ein ganz besonderes Kennzeichen des organischen Lebens, daß es auf Reize erst nach langer Zeit, nach Wochen, Monaten, Jahren bemerkbar zu antworten vermag. Derselbe Reiz, der vor Jahren nützlich war, kann nach Jahren seine schädlichen Wirkungen kund tun. Hier gilt es nur, aufspeichernd beobachten zu können. Durch nichts kann diese ganze Frage so dringlich beleuchtet werden, wie durch die Röntgenstrahlenverbrennungen. Wir wissen, daß Strahlen, die ein Karzinom zum Schwinden brachten, noch nach 10 Jahren an der Eintrittsstelle Verbrennung des lebenden Gewebes hervorrufen können, die bis auf den Knochen gehen und zum Tode führen! Diese gräßliche Spätwirkung ist ein Beispiel von größter Deutlichkeit. Schließlich ist auch der Röntgenstrahlenkrebs selbst ein Beispiel dafür. Aber wie oft mögen Späterkrankungen schuld an Krankheiten haben! (Karzinom?) Ebenso natürlich an Heilungen. Hier ist noch alles zu erforschen und bietet dem jungen Geschlecht willkommene Arbeit. Wenn irgendwo, dann wird allerdings gerade hier das Ziel niemals erreicht werden.

Über allem aber schwebt auch hier wieder die Konstitution. Es gibt nichts in der menschlichen Biologie, was nicht von ihr beherrscht würde. Eine menschliche Zelle braucht weder überreizt noch unterreizt zu sein, und doch verhält sie sich auf Reize ganz anders als eine andere, die scheinbar auch „normal“ ist.

Jedenfalls ist es die lebendige Zelle, von der Krankheit und Gesundheit abhängen. Alle diese Vorgänge spielen sich im kleinsten ab. Jede Zelle ist ja ein Laboratorium für sich, in der auf kleinstem Raum die gewaltigsten Umlagerungen und Umsetzungen vor sich gehen, eine Anschauung, die uns nicht mehr wunderlich anmutet, seitdem wir wissen, daß selbst die Atome wieder aus einer wirbelnden Welt von Elektronen bestehen.

Wir müssen uns an die Vorstellung kleinster Reize im kleinsten Raum (NB. für unsere groben Sinne) gewöhnen, wenn anders wir sicherer werden wollen in unsern Anschauungen über Krankheit und Heilung. Die Wirkung kleinster Mengen hat uns ja gerade die physikalische Chemie gelehrt. Ich erinnere an die Katalyse. Die kleinsten Mengen des Katalysators (Enzym) genügen, um chemische Vorgänge zu beschleunigen oder zu verzögern, ohne daß der Katalysator sich ändert. Ich erinnere an die Vitamine und die Sekrete endokriner Drüsen, die trotz allerkleinster Mengen für die Erhaltung des gesunden Lebens unerläßlich sind. Ich erinnere ferner an die Ionenlehre, wonach in Lösungen kleinste elektrisch geladene Teilchen entstehen, die die chemischen Umsetzungen bewirken. Ich erinnere endlich an die Kolloidchemie. Je größer die Oberfläche, also je kleiner die Teilchen eines Stoffes, um so größer die Oberflächenenergie.

Zweifellos spielen alle diese Vorgänge im Leben der Zelle eine große Rolle. Aber es wäre auf der andern Seite ganz falsch, sie nun ausschließlich zu betrachten. Die Lebensäußerungen der Zelle sind eben ungeheuer vielseitig. Deshalb ist es auch so schwer, die Zellstörung, die wir Krankheit nennen, in ihrem Wesen zu erkennen, ebenso wie die Abwehr dieser Störung, die wir Heilung nennen. Man soll sich hier gerade vor Tifteleien hüten. Um so mehr, als die Zelle eben kein einfaches chemisches Laboratorium ist, und auch deshalb, weil die Zelle nicht nur ihr eigenes Leben unterhält, sondern auch nach außen für den Verband arbeitet, vor allem durch Sekretion.

Deshalb ist es auch so schwer, ein letztes Wort über das Wesen der Immunität zu sprechen, also über den Zustand, der Schutz verleiht oder Heilung bewirkt. Alle die neueren Ergebnisse der physikalischen Chemie bringen uns zwar keine Erklärung, aber man muß unbedingt mit ihnen vertraut sein, teils weil es die Vorstellung erleichtert, teils weil es Stützen für das Handeln gibt.

Ehe ich deshalb von den Reizgesetzen zur Immunität übergehe, muß ich kurz einiges vorausschicken.

Der Körper kann auf einen ungünstigen Reiz, eine ungewohnte Einwirkung, eine zu starke Anforderung (alles Worte, die dasselbe besagen), derartig antworten, daß das gestörte Gleichgewicht, wenn auch gegebenenfalls mit großer Anstrengung, wieder hergestellt wird.

Das Lebewesen ist ein Kräftespiel von undeutbarer und gewaltiger Vielfältigkeit. Kräfte sind zu Kraftsystemen höherer und niederer Ordnung zusammengefaßt, die sich in höherer und niederer Weise gegenseitig bedingen. Über die Wechselbeziehungen ist es unnütz, hier weiter ein Wort zu verlieren. Aber nicht nur, daß zu gleicher Zeit in den verschiedenen Organen die verschiedensten Kraftumlagerungen (Reaktionen) erfolgen, die sich im ganzen durchflechten und durchkreuzen — wir müssen auch für die einzelne Zelle eine ungeheuerliche Mannigfaltigkeit des Kräftespiels annehmen, das allerdings niemals mikroskopisch nachweisbar ist. In der Zelle sind wiederum unendlich viele Kraftsysteme, deren Reaktionen sich in einem bunten Durcheinander und Nebeneinander abspielen müssen (Reaktionskuppelungen).

Neben den Kuppelungen der Reaktionen kommen Gleichgewichtszustände in Betracht. In und außerhalb der Zelle sind alle Kraftsysteme (Stoffe) in kolloidalem Zustand. Ihr Verteilungsgrad wechselt mit der Zelleistung und ist schuld an der Zu- und Abnahme der Oberflächenkräfte. Erhöhte Stoffverteilung bedeutet für die Zelle Energiezufuhr, wobei eine Änderung der Gesamtstoffmenge nicht einzutreten braucht. Die Gesamtkraftleistung ist also nicht geknüpft an höhere oder niedere Konzentration der Stoffe, sondern lediglich an ihren Verteilungszustand. Die Anpassungsfähigkeit der Zelle beruht daher gewiß zum großen Teil auf dem ständigen Wechsel der Oberflächenenergien.

Diese Oberflächenenergien äußern sich in Adsorptionen, d. h. in Oberflächenbindungen. Hierauf beruht das selbstregulierte Wasserbindungsvermögen und die Tätigkeit aller in der Zelle wirksamen Fermente. Die Vorgänge, die hierbei auftreten, streben nach Gleichgewicht. Alle Zellvorgänge müssen reversibel (umkehrbar) sein. Sind sie es nicht, bedeuten sie eine Zellschädigung, unter Umständen den Zelltod.

Auch die in den Zellen auftretenden Ionenreaktionen rein chemischer Natur müssen reversibel sein.

So sehen wir also eine Menge von Vorgängen, die dazu

dienen, die Zellen in ihrer Spannung (osmotischer Druck) und in ihrem Säuregrade (Wasserstoffionenkonzentration) im Gleichgewicht anpassungsfähig gegen Reize zu erhalten. Sie bedürfen dazu der Hilfe von Salzmischungen (Ionengleichgewicht), die als Puffer gegen starke Änderungen wirken.

Also ständige Bewegung mit ständigem Bestreben zur Selbstregulierung der Gleichgewichtszustände. Im Körper, der unter dem Trieb der Selbsterhaltung steht, müssen die Selbstregulierungsvorgänge eine allergrößte Bedeutung haben. Immer wieder neue Einstellung des Gleichgewichts, je nachdem die mannigfachen, unüberblickbaren Reize Bedingungen an den Körper stellen, und je nach dem Zustand, auf den die Reize treffen. Selbstregulierng in der Zelle, im Zellverbande, im Organverbande, in der Vermittlungsflüssigkeit, dem Blute. Nicht als ob diese gewaltige Selbstregulierung durch die chemisch-physikalischen Erörterungen erschöpfend erklärt sein soll! Es handelt sich auch hier nur um Andeutungen, die aber vieles verständlicher machen.

Aus der Fülle der im Wesen undeutbaren Regulierungsvorgänge hebt sich aber noch einer hervor, der wenigstens einigermaßen deutbar ist durch seine Übereinstimmung mit der Katalyse. Ich erwähnte schon in anderem Zusammenhange, daß der Katalysator chemische Vorgänge beschleunigt oder verzögert und zwar in kleinsten Mengen, und zwar ohne daß der Katalysator sich dabei wesentlich ändert. Solche Katalysatoren gibt es im Körper eine unübersehbare Menge, von einfachsten unabgestimmten Kräften hinauf bis zu den abgestimmtesten Enzymen (Fermenten). Fermente vermitteln zwischen Reiz und Reizantwort. Sie stehen zur Verfügung oder werden im Bedarfsfalle aus Vorstufen (Zymogen) gebildet. Auch scheint ihre Wirkung nicht einheitlich zu sein, sondern sich zusammenzusetzen aus dem eigentlichen Ferment und einem „Ko-ferment."

Fermente entstehen nicht nur in bestimmten Organen zur Regelung der notwendigen Lebensvorgänge, sondern sie können in schier unbegrenzter Verschiedenartigkeit in allen möglichen Zellen gebildet werden, ja, eine Zelle kann eine Unmenge verschiedenster Fermente bilden. Je komplizierter der Reiz, die Anforderung, um so komplizierter auch das Ferment. Je hochmolekulärer ein Reiz, um so komplizierter wird er auch sein, um so komplizierter also auch das Ferment, d. h. um so abgestimmter. Die Abgestimmtheit auf organische Stoffe (Kraftsysteme) ist ein Kennzeichen der organischen Fermente. Je eigener ein

organischer Stoff, um so abgestimmter wird auch das Ferment sein; haben verschiedene organische Stoffe mehrere Strukturkomplexe gemeinsam, so wird ein Ferment, das für einen dieser Stoffe entsteht, auch in gewisser Breite mit den andern reagieren können. Je nach den mannigfaltigen Stoffen im Körper gibt es also nicht nur mannigfaltige Abgestimmtheit der Fermente, sondern auch gewisse Breiten in der Abgestimmtheit.

Ein Beispiel für das, was eine Zelle leisten kann: Zerlegt man den Tuberkelbazillus, so findet man die chemisch verschiedensten Bestandteile. Sie alle sind an sich dem Körper fremd. Aber gegen jeden einzelnen vermag die Hautzelle, wenn sie dazu gereizt wird, ein abgestimmtes Ferment zu bilden. Also z. B. eines gegen den Eiweißstoff, eines gegen Lipoidstoffe, eines gegen das Neutralfett, eines gegen einen Abbaustoff des Tuberkelbazillus usw. Und dabei vermag sie noch bei gleichzeitiger Einführung aller Stoffe in verschiedener Zeit auf den einen früher, auf den andern später zu reagieren!

Selbstregulierung bei schädlichen Reizen ist Abwehr, ein Ausdruck, den wir für die Krankheitsbetrachtung wohl beibehalten können. Krankheit ist Gleichgewichtsstörung. Die Gleichgewichtsstörung wird hervorgerufen durch zu starken Reiz. Der Grund, weshalb ein Reiz zu stark ist, kann sowohl am Reiz selber wie am Zustand des Körpers liegen. Auch von dieser Seite aus betrachtet, erscheint eine scharfe Trennung von Krankheit und Gesundheit unmöglich. Die Grenze ist fließend. Was wir als Krankheit bezeichnen, die Krankheitssymptome, sind oft Heilerscheinungen, Bestrebungen zur Wiederherstellung des gestörten Gleichgewichts. Nützliche Reizantworten auf einen schädlichen Reiz, oder wenigstens das Streben danach. — Die alte Medizin wußte das; für uns mußte erst ein genialer Kopf wie Bier in seinen glänzenden Werken über Heilfieber und Heilentzündung nachdrücklich darauf hinweisen.

Wenn Fieber und Entzündung Selbstregulierungen sind, Heilvorrichtungen, Abwehrbestrebungen, und wenn sie dennoch als „Krankheitssymptome" angesprochen werden, dann können wir ebensogut die feineren Veränderungen, die nicht so grob in die Sinne fallen, sondern nur noch biologisch nachweisbar sind, die Immunitätsbewegungen, als Krankheitssymptome ansprechen. Man kann das tun. Für den Biologen ist es aber fruchtbringender, bei einer Krankheit zwischen den Symptomen, die eine gesetzte

Schädigung, und denen, die ein Ausgleichsbestreben, ein Heilbestreben anzeigen, zu unterscheiden.

Zum Schluß noch die Frage, wie wir uns die Wirkung verschiedener Mengen eines und desselben Reizes erklären sollen. Kann man wirklich annehmen, daß der große Reiz anders angreift als der kleine? Kaum. Er setzt wohl zweifellos dieselben Kraftsysteme in Bewegung wie der kleine Reiz. Die verschiedene Wirkung beruht dann auf der jeweiligen Leistungsfähigkeit der Zelle, um das gestörte Gleichgewicht wiederherzustellen. Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß die Zelle sowohl auf den großen wie auf den kleinen Reiz derselben Art mit denselben Bewegungen der Kraftsysteme antwortet. Ihr steht ja davon eine große Anzahl zur Verfügung, die Fermentbildung ist nur eine Art unter vielen. Bei einem anormalen Reiz wird die Antwort zur Abwehr. Diese hat aber ihre Grenze. Werden die Kräfte der Zelle zu sehr in Anspruch genommen, so erlahmt sie, während umgekehrt bei ganz geringem Anspruch eine Übererzeugung eintreten wird. Denn auch darin unterscheidet sich die lebende Zelle oder der Zellverband grundsätzlich von der chemisch-physikalischen Reaktion, daß sie auf einen Reiz, der das Gleichgewicht stört, niemals nur mit genau der Menge antwortet, die zur Wiederherstellung des alten Gleichgewichtszustandes genügt, sondern daß sie stets darüber hinaus, im Überschuß antwortet. So ist es auch verständlich, daß der alsdann wieder erreichte Gleichgewichtszustand sich von dem vorherigen vielfach unterscheidet.

Man kann auch das Weigertsche Gesetz heranziehen. Angesichts der Reizgesetze ist allerdings seine Richtigkeit neuerdings von hervorragender Seite bezweifelt worden. Man würde nach Weigerts Gesetz etwa so sagen müssen:

Jeder ungewohnte Reiz setzt eine Zellschädigung. Sowohl der große Reiz wie der kleine Reiz ein und desselben Stoffes setzt also eine Zellschädigung. Das ist die unmittelbare, die eigentliche Wirkung des Reizes. Was weiter geschieht, ist nicht mehr direkte Reizwirkung, sondern ist das Ergebnis aus dem Verhalten der getroffenen Zellen dem Reiz gegenüber. Beide Reize setzen an derselben Stelle ein. Es ist ausgeschlossen, daß er in dem einen Falle „protoplasmaschädigend“, im andern „protoplasmaaktivierend“ wirkt. Auch der kleine Reiz schädigt erst einmal die Zelle, d. h. als etwas Fremdes stört er das Gleichgewicht.

Was wird nun aus der Störung des Gleichgewichts? Der Träger der Handlung ist in der ersten Phase der Reiz; in der zweiten ist es die Zelle. Ist der Reiz groß, d. h. ist das Gleichgewicht stark gestört, so vermag die Zelle nicht mehr die große Menge von Kräften aufzubieten, um das Gleichgewicht wiederherzustellen: sie gerät in molekuläre Unordnung und stirbt. Ist der Reiz dagegen klein, so werden Zellkräfte aufgeboten, das gestörte Gleichgewicht wiederherzustellen. Das gelingt. Die Zelle bleibt am Leben. Nun bietet aber die Zelle bei Schädigungen nicht nur genau die Anzahl von Kräften auf, die nötig wären, das Gleichgewicht wiederherzustellen, sondern das Kräfteaufgebot geschieht in überquellender, überschießender Weise: Die Zelle bietet ein Vielfaches von der Kraft auf, die nötig wäre, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Dieses Vielfache von Kräften wird nun für die Zelle selbst (zur Herstellung des Gleichgewichtszustandes) oft nicht mehr benötigt. Es ist frei und steht zur Verfügung. Es kann also entweder als gespeicherte Kraft in der Zelle selbst verbleiben oder dem Ganzen, dem übrigen Zellverbande zugute kommen.

Hier haben wir also das biologisch gedeutete Weigertsche Gesetz. Jedenfalls hätten wir so oder so einen Schlüssel für die Immunitätserscheinungen. —

Trifft ein Reiz erstmalig die Zelle, so wird die Antwort allgemein, wie auf jeden Reiz, also unspezifisch erfolgen.

Trifft dagegen ein Reiz zum öfteren Mal, so findet er eine ganz andere Zelle. Eine Zelle, in der das Gleichgewicht schon einmal gestört war. Es ist dabei zu einer Kräfteumlagerung gekommen. Oder es ist gleichzeitig noch ein Überschuß von Kraft vorhanden. Je nachdem wird also die Antwort auf den weiteren Reiz erfolgen. Den Überschuß können wir auch „spezifisch" nennen. Die Antwort auf den wiederholten Reiz kann also sowohl unspezifisch wie spezifisch erfolgen. Die Antwort auf den ersten Reiz ist stets unspezifisch; aber der Zustand, der auf die erste Reizantwort erfolgt, kann spezifisch sein.

So erklärt es sich, daß die Reize zur Erzeugung eines starken spezifischen Immunitätszustandes wiederholt werden müssen. So erklärt es sich, daß wiederholte kleine Reize die Immunität besser steigern als große. Damit kämen wir zu den Arten der Immunität.

V.

Die Arten der Immunität.

Immunität ist also Energiezustand des Körpers, nachweisbar nur durch das Wechselspiel mit einem dem Körper gefährlichen Reize. Immunität ist Abwehrfähigkeit, wenn wir, wie wir das für die Krankheitslehre der Verständlichkeit halber sehr wohl tun können, den bedrohenden Reiz als Angriff bezeichnen.

Jeder Körper besitzt diese Fähigkeit, und zwar allen möglichen Krankheitsreizen gegenüber. Immunität ist die Fähigkeit, durch Selbstregulierung im Sinne der Selbsterhaltung das gestörte biologische Gleichgewicht wiederherzustellen, oder eine Störung zu verhindern. Wir könnten uns vorstellen, daß das mit denselben Kräften und Kraftäußerungen geschähe, mit der auch Reize anderer Art beantwortet werden. Es liegt aber näher, bei der ungeheuren Differenzierung der Zelltätigkeit daran zu denken, daß die Zellen unter Bedingungen, denen sie nicht angepaßt sind, auch sofort besondere Kräfte aufbieten können, in unserm Falle also Immunkräfte. Diese Fähigkeit, bei irgend einem Angriff entweder schon bereitstehende (inaktive) Kräfte in Bewegung zu setzen, oder aus den vorhandenen Kraftsystemen neue, gegen den Angriff brauchbare Kraftsysteme zu bilden, hätten wir demnach als allgemeine,

unabgestimmte (unspezifische) Immunität

zu bezeichnen. Wir nehmen ja ständig Krankheitserreger auf. Wenn diese in vielen Fällen gar nicht von uns bemerkt werden, so ist das der unabgestimmten Immunität zu danken, die manchen Angriff kurzerhand abschlägt und so das Gleichgewicht wiederherstellt.

Fernerhin bringt sie aber auch bei ernsteren Angriffen jedesmal die erste Hilfe in der Not. Ehe die abgestimmten Ab-

wehrkräfte einsetzen, versucht der Körper, mit ihnen dem Angriff standzuhalten.

Sie können dann im weiteren Verlauf der Krankheit die Tätigkeit der abgestimmten Immunkräfte unterstützen, ja, es gibt Krankheiten, wo sie den Hauptanteil am Siege haben, oder wo sie gar allein zum Siege führen.

Es gibt Einflüsse, wodurch sie geschwächt oder gesteigert werden. Ja, alle die Schwächungen der Widerstandskraft richten sich vor allem gegen sie.

Es war ein großer Fehler, daß man beim Forschen nach den biologischen Abwehrkräften den Blick lediglich auf solche Kräfte oder Kraftsysteme einstellte, die man im Krankheitsverlauf nachweisen kann. Bei dem Wechselspiel zwischen schädlichem Reiz und ausgleichender Antwort, zwischen Erreger und Körper, kommt es viel öfter zu einer Abwehr ohne Krankheit als mit Krankheit. Denn Krankheit ist auch nur eine Stufe in dem großen Wechselspiel zwischen Erreger und Körper. Wir gehen furchtbar in die Irre, wenn wir diese Abwehren alle nur mit den Kräften messen wollen, die wir bei der Krankheit nachweisen!

Es ist das Verdienst Weichardts, auf die gewöhnlichen Kräfte der Zellen wieder hingewiesen zu haben. Aber er hat schließlich doch die Abwehr unbekannter oder sonstwie schädlicher Reize allzusehr mit den gewöhnlichen Leistungen der Zelle gleichgesetzt, weshalb ich unabhängig von ihm zu dem Begriff der unabgestimmten Immunität gekommen bin.

Mir hatten meine Untersuchungen mit E. Fraenkel den Weg dazu gewiesen. Wir fanden 1911, daß man Tiere gegen einen äußerst tiergiftigen Erreger durch Vorbehandlung mit normaler Galle glatt immunisieren könne. Es handelte sich um die Cholezystitisbazillen Fraenkel-Much. Diese Versuche dehnte Adam auf Typhus aus. Er konnte Tiere durch einen harmlosen Luftkeim vor Typhus schützen. Da die Typhusbazillen aber für Tiere nicht schlechthin krankmachend sind, so haben diese Befunde einen mehr orientierenden Wert. Mit Schmidt zeigte ich dann, daß auch ungiftige Luftspaltpilze, Menschenfett, Schimmelpilze, Menschengalle als Impfstoffe Tiere gegen wirkliche Tierseuchenerreger schützen können. Im Krieg aller Ar-

beitsmöglichkeit beraubt, konnte ich die Folgerungen erst später ziehen.

Inzwischen hatte R. Schmidt die sogenannte Proteinkörpertherapie veranlaßt. Diese aber beruht auf der Arbeit Weichardts. Weichardt hatte ursprünglich gefunden, daß unabgestimmte Einflüsse auch die Hervorbringung abgestimmter Reaktionskräfte (spezifischer Immunkörper) steigern können und war dann zum Begriff der Protoplasmaaktivierung und Leistungssteigerung gekommen.

Ich habe die Lehre von der unspezifischen Immunität immer für etwas grundsätzlich anderes gehalten als die Weichardtschen Lehren und tue das auch jetzt noch. Deshalb habe ich ihn nicht immer so zitiert, wie er es wohl erwartet und auch verdient hat. Denn seine grundlegenden Feststellungen sind sowohl in seinem wie in meinem Sinne verwertbar, ebenso wie umgekehrt die meinigen, wenigstens ein Teil davon. Darüber später bei der Reiztherapie.

Es gibt also einen Zustand der Abwehrbereitschaft gegen schädliche Reize aller Art, eine unabgestimmte Immunität. In erster Reihe ist diese natürlich abhängig von der Grundkonstitution. Sie kann vorübergehend oder dauernd entweder geschwächt oder gesteigert werden, was wiederum auf die Grundkonstitution als vorübergehende oder dauernde Stärkung oder Schwächung einwirken kann. Bei der gewaltigen Kompliziertheit des Zelllebens ist es sehr wohl möglich, daß diese Immunität auf besonderen Kraftsystemen beruht, also durchaus nicht mit der allgemeinen Leistungsfähigkeit der Zellen zusammenfällt. So sehen wir denn auch, daß Menschen, deren Zellen auf anderen Gebieten recht minderwertige Arbeit leisten, in der Krankheitsabwehr ganz ausgezeichnet arbeiten können. Ja wir finden sogar ein verschiedenes Funktionieren gegenüber einzelnen Krankheiten: Gegen bestimmte Krankheiten arbeiten die Zellen eines und desselben Menschen vorzüglich; gegen andere nicht, ohne daß dafür besondere spezifische Immunisierungen oder unspezifische Leistungssteigerungen (oder Schwächungen) verantwortlich gemacht werden könnten. Auch das Arbeiten der einzelnen Kräftesysteme in der Zelle ist eben Konstitutionssache!

Jedenfalls kann von einer Gleichsetzung der unabgestimmten Immunität mit der allgemeinen Leistungsfähigkeit aller Zellen („omnizelluläre Leistungsfähigkeit" Weichhardt) keine Rede sein.

Ebenso ist es völlig verfehlt, die unabgestimmte Immunität dadurch messen zu wollen, daß man die Leistungsfähigkeit gegen **andere** gewohnte Reize mißt und daraus Schlüsse zieht.

Ebenso ist es noch keineswegs ausgemacht, welche Zellen an der unspezifischen Immunität beteiligt sind. Sicher nicht alle gleichmäßig. Sicher sind manche Zellarten mehr beteiligt als andere, ebenso wie manche Organe. Hier spielt das Organ Haut eine hervorragende Rolle, worauf ich zuerst hinwies und was neuerdings von vielen Forschern bestätigt wurde (E. Fr. Müller, Dietl u. a.). Näheres später.

Allerdings schließt das nicht aus, daß alle Mittel, die die Konstitution zu kräftigen oder Konstitutionsschwächungen zu beheben vermögen, nicht auch die unabgestimmte Immunität günstig beeinflussen. Im Gegenteil, das geht Hand in Hand. Denn Konstitution ist ja die Symphonie oder Disharmonie der einzelnen Kraftsysteme. Aber auch hier muß man sich vor logischen Entgleisungen ebensowohl hüten wie vor Optimismus. Ein Mensch, dessen Konstitution unter dem Zeichen des Arthritismus steht, kann gegen alle möglichen Krankheiten derartig gekräftigt werden, daß er spielend mit ihnen fertig wird, ohne daß sein Arthritismus dadurch im geringsten beeinflußt wird. Und ein anderer Mensch kann gegen bestimmte Erreger vortrefflich gefeit werden, ohne daß seine Widerstandskraft gegen andere zunimmt. Auch kann sich z. B. ein Kranker, der sich unter den heftigsten Schmerzen einer Ischias windet, anderen Krankheiten gegenüber völlig normal erweisen, und ein Tuberkulöser, dessen Konstitution gegenüber Tuberkulose versagt, ist durchaus nicht jeder akuten Krankheit preisgegeben. Nur ein Teil seiner Zelltätigkeit hat eben versagt.

Also auch in der unabgestimmten Immunität gibt es Gradunterschiede je nach der Art des Reizes.

Und hier liegt einer der fließenden Übergänge zu der

abgestimmten erworbenen Immunität.

Sie entsteht erst zu Lebzeiten des Lebewesens. Sie ist das Ergebnis des großen Wechselspiels, und sie gibt dem Körper ein neues Amt, eine neue Fähigkeit.

Durch die längere und wiederholte Berührung mit einem ungewohnten Reiz kann sich der Körper auf diesen besonderen

Reiz auch besonders einstellen. Ein Teil der unabgestimmten Kräfte wird immer mehr für diesen besonderen Reiz, der sich ständig wiederholt, aufgeboten. Die Ungewohntheit und Besonderheit des Reizes ebenso wie seine Stärke zwingen die Zellen auch zu besonderen Umlagerungen oder Einstellungen. Die Kräfte werden abgestimmt, spezifisch. Immunkräfte, die durch Diphtheriegifteinverleibung gewonnen sind, richten sich nur gegen Diphtheriegift, nicht gegen irgend ein anderes Bakteriengift.

Die Immunität kann auf zweierlei Weise erworben werden:

Einmal dadurch, daß ein Lebewesen eine nicht tödliche Menge von Krankheitsstoff in sich aufnimmt. Auf diese nicht tödliche Menge antwortet der Körper, indem er Kräfte (Abwehrkräfte, Antikörper) hervorbringt, die sich gegen die krankmachende Ursache richten. Diese Gegenstoffe befähigen ihn dann, auch eine Giftmenge zu vernichten, die für ein ungeschütztes Einzelwesen tödlich ist. Zur Hervorbringung dieser Stoffe kann der Körper auf natürlichem oder künstlichem Wege angeregt werden: auf natürlichem Wege durch Überstehen einer Ansteckung, oder im Kampf mit einer Krankheit, auf künstlichem Wege durch Einverleibung einer unschädlichen Menge des Krankheitsgiftes. Der Körper bringt also selbsttätig, aktiv diese Stoffe hervor. Es wird deshalb von einer aktiven Immunisierung gesprochen, wodurch die erste Art der erworbenen Immunität zustande kommt.

Nun kann aber auch ein Einzelwesen, das durch aktive Immunisierung Abwehrkräfte gebildet hat, seinen Krankheitsschutz auf andere übertragen. Wir erwähnten schon, daß die Zellen bei dem Bestreben, das gestörte Gleichgewicht wiederherzustellen, neue Kraftsysteme (Antikörper, Abwehrkräfte) nicht nur in ihrem Innern bilden, sondern sie auch ins Blut abgeben und so einen neuen Gleichgewichtszustand schaffen. Nehme ich beispielsweise einem Tiere, das gegen Diphtheriegift gerichtete Stoffe in seinen Körpersäften hat, Blut ab und spritze das Serum einem anderen nicht geschützten Tiere ein, so wird auch dieses gegen eine Diphtherievergiftung gefeit, und zwar durch die von dem immunisierten Körper hervorgebrachten Schutzkräfte. Ich übertrage also den Schutz des einen Tieres auf ein anderes ungeschütztes. Der betreffende Körper tut selbst wenig für seine Immunisierung. Er übernimmt einfach die von einem anderen Körper hervorgebrachten Schutzkräfte. Die Hervorbringung von Schutzstoffen kann nun durch aktive künstliche Immunisierung ein erstaunliches

Maß erreichen, so daß ein aktiv immunisierter Körper durch seine Blutflüssigkeit nicht nur sich selbst oder höchstens einige wenige andere Einzelwesen schützen kann, sondern seine Schutzkräfte reichen auch für viele andere. Wir können also von einem Tiere, das durch die Schutzkräfte eines anderen Tieres immunisiert ist, sagen, daß es, da es selbsttätig für seinen Schutz wenig getan hat, passiv immunisiert ist. Damit hätten wir die andere Art der erworbenen Immunität. Es ist das nicht eine selbsterworbene, sondern eine übernommene Immunität.

Logisch können wir nicht von aktiver und passiver Immunität sprechen, sondern nur von aktiv und passiv erworbener Immunität, oder von aktiver und passiver Immunisierung.

Der Erfolg beider Immunisierungsarten ist grundsätzlich derselbe, insofern es auf beide Arten gelingt, vor sonst tödlichen Ansteckungen zu schützen. Es sind ja auch dieselben Stoffe, die in dem aktiv oder passiv immunisierten Körper den Schutz veranlassen. Nur besteht ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Immunisierungsarten in der Dauer des erzeugten Krankheitsschutzes.

Die übernommene Immunität hält nämlich beim Menschen nur kurze Zeit an. Sie überschreitet kaum drei Wochen, meist bleibt sie noch darunter. Dagegen dauert die selbsttätig erworbene Immunität jahrelang. (Überstandener Scharlach, Pockenschutzimpfung.)

Diese Erfahrungstatsache ist nicht schwer zu erklären. Die immunisierende Fähigkeit eines Serums ist eine Verrichtung, die eng an die hochmolekulären Bestandteile des Serums geknüpft ist. Es zeigt sich nun, daß sich der Körper gegen derartige artfremde Bestandteile ähnlich verhält wie gegenüber einem Fremdkörper. Wenn also dem menschlichen Körper tierisches Eiweiß zugeführt wird, so wird er versuchen, dieses so schnell wie möglich wieder auszuscheiden. Da nun die für die passive Immunisierung brauchbaren Sera alle von Tieren gewonnen werden, so wird der menschliche Körper versuchen, sich des artfremden Serums schnell wieder zu entledigen. Das gelingt ihm durch Abbau. Und weil die immunisierenden Fähigkeiten eng mit den hochmulekulären Stoffen verbunden sind, so verschwinden sie gleichzeitig mit deren Abbau. Günstiger liegen demnach die Verhältnisse, wo man nicht mit fremdem, sondern mit arteigenem Serum immunisieren kann.

Anders liegt die Sache bei der selbsttätig erworbenen

Immunität. Hier bringt der Körper selbsttätig seine eigenen Schutzkräfte hervor. Diese sind also nicht in artfremdem, sondern in seinem eigenen Serum entstanden. Deshalb liegt hier auch kein Bestreben vor, das Serum und die damit eng verbundenen, Immunität erzeugenden Stoffe auszuscheiden.

Die aktiv erworbene Immunität kann, wie gesagt, auf natürlichem und künstlichem Wege zustande kommen. Bei der passiv erworbenen Immunität liegen nun die Verhältnisse nicht etwa so, daß es gleichgültig ist, ob ich das schützende Serum von einem natürlich oder künstlich immunisierten Lebewesen nehme. Denn bei der natürlichen Immunisierung bildet der Körper meist nur so viel Stoffe, wie er selbst braucht; für andere hat er nichts oder nur wenig abzugeben. Anders bei der künstlichen Immunisierung. Hier kann ich, wie erwähnt, durch wiederholte künstliche Einverleibung von Krankheitsstoffen die Bildung der Schutzkräfte ins Unglaubliche steigern. Für die passive Immunisierung brauchbare Stoffe werden wir demnach fast immer nur von künstlich aktiv immunisierten Lebewesen zu entnehmen haben.

Immunität umgreift die Abwehr bei dem Wechselspiel. Die Abwehr aber kann in zwei Formen erfolgen: entweder als Schutz oder als Heilung. Die allgemeinen Grundzüge des Schutzes haben wir soeben überblickt. Beide Arten der Immunisierung lassen sich aber auch für die Heilung verwerten: als Vakzinebehandlung oder Serumbehandlung. Bei der Vakzinebehandlung veranlasse ich den Kranken, durch Einverleibung von Erregerstoffen nach isotherapeutischem Leitsatze selbsttätig Kräfte gegen seine Krankheit aufzubieten; bei der Serumbehandlung übermittle ich ihm schon vorgebildete Abwehrkräfte. Im einen Falle schmiedet er sich selbst die Waffen; im andern bewehrt er sich mit schon geschmiedeten.

Aus den kurzen Andeutungen ergibt sich schon, daß wir unter dem Wort Immunität wiederum zwei verschiedene Zustände einer und derselben Kraftäußerung zu verstehen haben. Wenn ich durch das Überstehen eines Scharlach oder einer Tuberkulose einen Schutz gegen diese Krankheiten erworben habe, so beruht dieser Schutz auf denselben Kräften, die während der Krankheit zur Überwindung gebraucht werden. Nur daß im einen Falle der neue Gleichgewichtszustand hergestellt

ist, im andern dagegen erst angestrebt wird. So haben wir also dort ein mehr ruhendes, hier ein sich einstellendes Gleichgewicht; dort Ausgeglichenheit, hier heftigste Bewegung; dort potentielle, hier kinetische Energie; dort Bereitschaft (Inaktivität), hier Kampf (Aktivität); dort Dauer, hier Wechsel.

Es ist ein großer Wirrwarr in die Vorstellung hineingekommen, weil viele unter Immunität und Immunkräften nur die Bereitschaftsimmunität, und auch dann immer nur die abgestimmte, verstehen. Immunität als Fähigkeit, das gestörte biologische Gleichgewicht wiederherzustellen oder eine Störung zu verhindern, kann eben zu einem dauernden oder zu einem vorübergehenden Zustande führen. Ist er dauernd, sprechen wir von Schutz. Es ist nur eine andere Art von Gleichgewichtszustand: insofern eine gewisse äußerliche Ruhe, weil hier der Angriff fehlt, im Gegensatz zum Zustand der Kampfimmunität. Daß aber auch bei der Bereitschaftsimmunität das Wechselspiel ausschlaggebend ist, erhellt aus den Antworten, die bei erneutem Angriff von einem im Zustande der Bereitschaftsimmunität befindlichen Körper erfolgen. Kraft des Zustandes, der aus einem früheren, jetzt ausgeglichenen Wechselspiel erfolgte, kommt es dann entweder zu Abwehrbewegungen, die nur biologisch nachweisbar sind, von denen der Gesamtorganismus nicht belästigt wird; oder es kommt zu leichten Erscheinungen, d. h. gröberen Schwankungen im Gleichgewicht; oder aber der ganze Schutz wird über den Haufen geworfen, d. h. trotz der abgestimmten Bereitschaft, die sich vor allem in einer schnelleren Antwortsfähigkeit kundgibt, vermag der Körper den Ausgleich des von neuem gestörten Gleichgewichts nicht zu schaffen.

Schließlich ist das alles aber im Grunde genommen nichts anderes, als was wir im Kampfe eines chronisch Kranken, z. B. eines Tuberkulösen, der sich über Jahre hinzieht, sehen. Schon daß der Kampf sich über Jahre hinziehen kann, ist ein Zeichen von Immunitätsbewegungen. Zeiten der Besserung und normalen Arbeitsfähigkeit sind selbstverständlich auf Kosten der Immunität zu setzen. Wenn auch nur vorübergehend, so ist es doch gelungen, einen Gleichgewichtszustand herzustellen. Nur daß hier in ständiger Berührung mit dem Erreger, im Gegensatz zum reizfreien Zustand der Bereitschaftsimmunität, ein ständiges Auf und Ab, eine heftige Bewegung um die Gleichgewichtslage herum vor sich geht.

Ich will gleich hier bemerken, daß die einzelnen Krankheiten jeweils verschiedene Immunitätszustände schaffen oder beanspruchen. Die akuten brauchen für die Kampfimmunität nur die unabgestimmten Kräfte; bei den chronischen kommt es zu starker Tätigkeit der abgestimmten; dazwischen gibt es mannigfache Übergänge.

Manche Krankheiten hinterlassen, wenn sie überstanden sind, im Durchschnitt eine sehr starke Schutzimmunität, wie Scharlach, Masern, Pocken, Keuchhusten, Fleckfieber, Tuberkulose. Diese beruht wohl hauptsächlich auf abgestimmten Kräften. Ähnlich Diphtherie und Typhus. Andere dagegen hinterlassen nicht die geringste Schutzimmunität. Das beste Beispiel dafür ist die Influenza. Ja, ihre Überstehung scheint sogar für erneute Erkrankungen zu disponieren, wenn nicht ihre Erreger im Körper bleiben und ähnlich wie bei der Malaria schubweise auftreten. Ähnlich so verhalten sich die Kokkenkrankheiten, Malaria u. a. (Schnupfen).

Auch dazwischen wieder alle möglichen Übergänge.

Die abgestimmte Immunität ist also stets eine erworbene. Nicht so die unabgestimmte. Auch sie kann erworben werden im Sinne einer Steigerung der Kräfte, wohl auch in dem einer Weckung. An sich aber ist sie Sache der Konstitution. Kraft ihrer gibt es Menschen, die zeitlebens unberührt von irgend einer Krankheit bleiben, und mögen sie noch so oft mit Krankheiten in Berührung kommen. Irgendwelche spezifischen Abwehrkräfte lassen sich nicht bei ihnen nachweisen. Sie schlagen also etwaige Angriffe kurzerhand ab durch ihre lückenlos funktionierende unspezifische Immunität. Oder man kann ebenso gut sagen: Sie sind konstitutionell gefeit. Wie diese konstitutionelle Gefeitheit zustande kommt, ist völlig rätselhaft. Es sind, wie a. O. angedeutet, durchaus nicht immer die blühenden, starken Menschen mit sonstiger guter vegetativer Zelleistungsfähigkeit. Uns fehlen hier eben noch die nötigen Meßverfahren. Mit den vorgeschlagenen Meßverfahren für die gewöhnlichen Zellverrichtungen mißt sich weder Konstitution noch Immunität.

Hier haben wir nun den Übergang zu einer dritten Art der Immunität, der

sogenannten angeborenen Immunität.

Man bezeichnet damit die Gefeitheit ganzer Arten, Rassen, nicht einzelner Lebewesen gegen eine bestimmte Krankheit. So sahen wir, daß Hühner gegen Tetanusgift bei Einverleibung unter die Haut fast immun sind. Ebenso sind manche Erreger von Tierseuchen für den Menschen vollkommen unschädlich, beispielsweise der Erreger der „Pseudotuberkulosis rodentium“ oder der sogenannten Pasteurellosen. Und umgekehrt sind Erreger von Menschenkrankheiten für bestimmte Tierarten ganz harmlos.

Es ist dies also offenbar eine Konstitutionsimmunität, die für die ganze Art Gültigkeit hat. Es fragt sich nur, ob wir hier überhaupt noch von Immunität sprechen können. Immunität ist ja eine Fähigkeit. Hier wird aber offenbar diese Fähigkeit gar nicht beansprucht. Die Reize, die für eine andere Tierart Krankheitsreize sind, oder zum mindesten sein können, sind für diese Tierart keine solchen, ja, können es unter gewöhnlichen Verhältnissen gar nicht sein. Es ist der beste Zustand, den ein Lebewesen einem Erreger gegenüber haben kann. Aber ist es überhaupt ein tätiger Zustand? Ist dieser Zustand überhaupt mit Immunität zu bezeichnen? Kommt es hier überhaupt zum Wechselspiel, zu Angriff und Abwehr? Wahrscheinlich nicht. Eine Unempfänglichkeit für Kleinlebewesen kann zwei Ursachen haben: entweder besteht ein tätiger Schutz, oder die Kleinlebewesen sind ganz ungefährlich. Wo kein Wechselspiel einsetzt, können wir nicht von einem tätigen Zustand sprechen. Wir sagen ja auch nicht: Der Mensch besitzt eine angeborene Immunität gegen die harmlosen Darmschmarotzer, sondern er ist eben gegen diese unempfänglich, weil sie gar keine Angriffswaffen gegen ihn besitzen, weil also gar kein Immunitätszustand nötig ist.

So finden wir denn auch, daß dieser konstitutionelle Zustand unter natürlichen Verhältnissen ein unbedingter ist. Allerdings gibt es auch hier gewisse Übergänge. Z. B. sind Rinder unter natürlichen Verhältnissen unbedingt gefeit gegen Menschentuberkelbazillen; künstlich kann man dagegen diese Erreger auch bei ihnen wenigstens zum Haften bringen, wenn auch nur vorübergehend und ohne daß es zu allgemeiner, tödlicher Tuberkulose kommt. Durch brutale künstliche Zufuhr läßt sich bei anderen Tierarten mit Erregern, gegen die sie natürlich immun sind, auch einmal diese Immunität gewaltsam und unnatürlich durchbrechen.

Bei anderen dagegen ist es ganz unmöglich. Gewaltsame wüste Erregerzufuhr wirkt dann höchstens als unbekannter Fremdkörperreiz.

Also haben wir es hier überhaupt mit einer Immunität zu tun? Ist es nicht richtiger von konstitutioneller Unempfänglichkeit zu sprechen? In dem Sinne, wie Mensch und Tier gegen harmlose Luftkeime unempfindlich sind?

Auch die „Harmlosigkeit" bestimmter Keimarten zeigt ja übrigens Übergänge. Allerdings auch nur bei brutalen künstlichen Eingriffen. Es läßt sich zeigen, daß harmlose säurefeste Bakterien, wenn sie wiederholt von Tier zu Tier überimpft werden, für diese Tierart zum Schluß Virulenz und Eigenschaften des Tuberkelbazillus erlangen (Sanfelice, Ferran. Nachgeprüft und bestätigt durch Kolle, Schloßberger, Pfannenstiel). Auch kann man unter Umständen durch Chemikalien, die auf die Körperzellen lähmend wirken (Milchsäure), vorher harmlose Keime virulent machen, allerdings nur unter bestimmten Umständen und unter rohester Gewaltanwendung. Daß diesen beiden ähnliches auch einmal ausnahmsweise von selbst beim Menschen vorkommen kann, dafür sprechen die ganz vereinzelten Fälle mit „sehr seltenen" Krankheitserregern, wo man also in der Leiche eine einzige Keimart findet, die einem sonst nur als „apathogen" bekannt ist oder war (z. B. Bact. acidi lactici.). Anders lassen sich auch kaum die sehr schweren und unheilbaren Erkrankungen mit Streptothrix erklären. Im Verhältnis zu der ungeheuren Verbreitung dieses Keimes sind diese Fälle ebenso ungeheuer selten. Der einmal pathogen gewordene Keim bleibt es dann für Tiere viele Jahre. Hier liegt das Geheimnis des Übergangs vom Saprophyten zum Parasiten, das trotz aller Mühe in keiner Weise, selbst nicht einmal andeutungsweise geklärt ist.

Das Wesen dieser Erscheinung ist also äußerst dunkel. Unter natürlichen Umständen sehen wir eine Unempfänglichkeit bestimmter Arten (Rassen!) für bestimmte Reize, die für andere Rassen Krankheitsreize sind, und häufig recht gefährliche. Da auch dieser Zustand einer ausnahmsweisen Beeinflussung zugänglich sein kann, können wir, solange wir über sein Wesen nichts Genaueres wissen, immerhin den alten Namen unter Vorbehalt beibehalten. Es wäre also eine konstitutionelle Artimmunität. Im Erfolg unterscheidet sie sich in nichts von einer erworbenen abgestimmten (spezifischen) Immunität, sei es, daß diese künstlich oder natürlich erworben ist (Schutzpocken, Schar-

lach). Sie ist auch „spezifisch“ gegen bestimmte Keimarten eingestellt und doch dem Wesen nach völlig davon verschieden: Irgendwelche „spezifischen“ Kräfte treten nicht in Wirksamkeit, ja, es ist überhaupt fraglich, ob es zu einem Kräftespiel kommt.

Der Zustand ist da, ohne daß sich ein Wechselspiel mit einem Erreger abgespielt hätte.

So kann es auch nicht wundernehmen, daß dieser Zustand nicht auf andere ungeschützte Lebewesen übertragen werden kann. Also das Tier, das unempfänglich für Lepra ist, kann weder mit seinem Blute, noch mit irgendwelchen anderen Körperbestandteilen einen Menschen vor Lepra schützen. Im übrigen unterscheidet sich dieser Zustand hierin kaum von der unabgestimmten Immunität.

Die Unempfänglichkeit richtet sich sowohl gegen Gifte wie gegen Kleinlebewesen.

Diese Unempfänglichkeit bedeutet aber nicht Unempfindlichkeit. Und dadurch wird die Sache recht eigentlich verwickelt. Anders gesagt: Die Unempfindlichkeit gegen den Krankheitsreiz bedeutet nicht Unempfindlichkeit gegen den artfremden Reiz als solchen. Jeder künstlich dem Blute zugeführte Reiz artfremder Art löst ja einen Reizzustand aus, ob es nun ein tierischer Stoff, oder ein virulenter Erreger oder ein harmloser Luftkeim ist. Und so bildet sich denn auch bei unempfänglichen Arten trotz der Unempfänglichkeit für den Erreger dennoch bei künstlicher Einführung ein Reizzustand aus, der sich in dem Auftreten abgestimmter Reizantwortstoffe (Reaktionsstoffe) kundgibt. Diese abgestimmten Reaktionsstoffe lassen sich unter natürlichen Verhältnissen eben niemals, weder in Blut noch Zellen nachweisen. Und andererseits unterscheiden sie sich in nichts von den Reaktionsstoffen (Antikörpern), die wir bei der spezifischen Immunität finden als einen der Ausdrücke des Immunisierungserfolges.

Das sagt also, daß diese spezifischen Antikörper für den Zustand der konstitutionellen Artimmunität völlig belanglos sind. Und das könnte sagen, daß sie auch bei der spezifischen Immunität, eben für die Immunität selbst, nur eine untergeordnete, begleitende Rolle spielen. Darüber später.

Blut- und Zellimmunität.

Wir sahen, daß die abgestimmte Immunität durch die Blutflüssigkeit (Serum) immunisierter Lebewesen auf andere über-

tragen werden kann. Also gibt es sicherlich Immunitätskräfte, die an das flüssige Blutserum geknüpft sind.

Die Spender der Immunkräfte sind aber die Zellen. In ihnen gehen die Umlagerungen vor sich, die zu einem Immunitätszustand der Zellen führen und die dann weiter zu einer Abgabe von Immunkräften ins Blut führen können. Die Kräfte ins Blut werden nur „nach Bedarf“ abgegeben. Wir können also als Träger praktisch eine Zell- und Blutimmunität unterscheiden. Eigentlich gibt es nur eine Zellimmunität. Blutimmunität ohne Zellimmunität ist unmöglich. Andererseits aber würde vielfach eine Heilung unmöglich sein, wenn die Zellen ihre Kraftumlagerungen, ihre in Bewegung gesetzten „Abwehrkräfte“ für sich behalten und nicht ins Blut absondern würden. Das Blut braucht die Kräfte entweder selbst, wenn sich der Erregerangriff in ihm abspielt, oder es bringt sie als Überträger der Selbstregulierungsvorgänge, die sich von Organ zu Organ abspielen, an Stellen, wo sie nötig sind.

Schematisch ergäbe sich also folgendes:

I. Die unabgestimmte Immunität. Geknüpft an:
  a) Zellkräfte
    1. fester Zellen,
    2. beweglicher Zellen.
  b) Blutkräfte

II. Die abgestimmte Immunität.
  A. die selbsttätig erworbene, geknüpft an:
    a) Zellkräfte
      1. fester Zellen,
      [2. beweglicher?]
    b) Blutkräfte.
  B. die übernommene:
    a) Blutkräfte.
      Abgestimmte Zellkräfte zu übertragen, ist bisher nicht gelungen.
  Schutzimmunität braucht nur Zellkräfte; Kampfimmunität Zell- und Blutkräfte.

III. Konstitutionsimmunität.
  Zellkräfte fester Zellen.

VI.

Toxine.

Allgemeines.

Bevor wir nicht klarer sehen, als wir es tatsächlich tun, müßten wir eigentlich jede Krankheit für sich betrachten, was aber kaum zu Wissen, geschweige denn zu Wissenschaft führen würde. Wo sich nur irgend etwas Gemeinsames entdecken läßt, muß die Wissenschaft nach Zusammenfassungen drängen. Nun läßt sich aus der großen Menge der Erreger eine kleine Gruppe absondern, die durch besondere Art von Angriff und Abwehr gekennzeichnet ist. Es handelt sich dabei um Gifte, die von den Erregern abgesondert werden. Da an ihnen die Immunitätslehre durch Behring erst eigentlich begründet wurde, und da viele Fragen gerade an ihnen besonders eindringlich studiert werden können, sei die Gruppe der Toxinbildner gleich hier abgehandelt. Allerdings schien bei ihr alles klipp und klar zu sein, dann zeigte sich, daß auch hier ein „letzter irrationaler Rest“ blieb, der sich denkend nicht erfassen läßt und jeder Wirklichkeit innewohnt, mag sie scheinbar noch so deutlich sein. Und jüngst erheben sich sogar Zweifel an den ganzen Grundlagen. Ein Beispiel für viele, wie unsicher unsere Erkenntnisse sind.

In seinem musterhaft geschriebenen Buch: Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten gibt Behring eine Übersicht über die Geschichte der Toxine.

Den Römern war bekannt, daß gewisse Völkerschaften gegenüber Schlangengiften, die für andere Völker tödlich waren, einen außerordentlichen Schutz besaßen. Die Tatsache des selbsterworbenen Giftschutzes war den Völkern schon frühzeitig bekannt geworden und hat wahrscheinlich zu dem auch von Hippokrates vertretenen Dogma die Veranlassung gegeben, „daß dasselbe, was die Krankheit erzeugt, sie auch zu verhüten vermag“. Doch liegt die Kenntnis des selbsterworbenen Gift-

schutzes viel weiter zurück. Wir sind durch falsche Erziehung gewohnt, immer erst bei Griechenland anzufangen. Das Größte aber liegt vor dem Griechentum, das nur ein kleiner Ausläufer der größten Kulturwelle ist. Indien und Ägypten kannten fraglos die Tatsache des Giftschutzes; wahrscheinlich wußten sie in ihren Geheimschulen auch um die Mittel, den Giftschutz zu erringen.

Giftwirkung und Giftbekämpfung waren jedenfalls dem Orientalen Mithridates gründlich bekannt, offenbar als Erbe aus Indiens Geheimschulen. Er gewöhnte sich selbst an die verschiedensten Gifte und erlangte dadurch einen bedeutenden Giftschutz, also eine aktiv erworbene Giftimmunität. Auch scheint er schon die Serumbehandlung gekannt zu haben, da er, wie erzählt wird, Enten mit Gift fütterte und dann deren Blut als Gegengift benutzte.

Dann geht die Kenntnis fast 2000 Jahre gründlich verloren.

Von neuem begannen erst wieder wissenschaftliche Studien, als im Jahre 1884 das erste giftige Pflanzeneiweiß, das Abrin, dargestellt wurde (von Warden und Waddell). Das Abrin stammt aus dem Samen einer Bohnenart, Abrus precatorius.

Auch aus anderen Pflanzen lassen sich ja giftige, zum Teil sogar höchst giftige Stoffe darstellen. Aber allermeist sind diese ganz anderer Art. Das Abrin dagegen ist ein wirkliches Toxin. Was das bedeutet, wird später erörtert. Ebenso wie es unter den Erregern nur wenige gibt, die ein Toxin bilden, so gibt es auch unter den Pflanzengiften nur wenige Toxine. Der erste, der gegen Toxine immunisierte, war Behring bei Diphtherie und Tetanus. Ehrlich nahm dann die Versuche ein Jahr nach der Behringschen Entdeckung am Abrin auf. Er immunisierte Tiere aktiv gegen Abrin und konnte dann von diesen auch ein Serum gewinnen, das eine passive Immunisierung ermöglichte, also gegen eine Abrinvergiftung zu schützen vermochte. Er konnte also mit dem Abrin dieselbe Erscheinung veranschaulichen, die Behring beim Diphtherie- und Tetanusgifte gefunden hatte.

Ein anderes giftiges Pflanzeneiweiß, aus der Rizinuspflanze stammend, das Rizin, hat ebenfalls nur deshalb Bedeutung erlangt, weil Ehrlich damit sehr schöne Immunitätsstudien gemacht hat.

Auch den Schlangengiften wandte man sich dann erneut zu. Hier sei nur erwähnt, daß der Nachweis gelang, daß man

gegen Schlangengifte sehr gut aktiv immunisieren kann, und daß die erworbene Schlangengiftimmunität auf abgestimmten Gegengiften beruht.

* *
*

Von den Bakterien, die durch abgesonderte Gifte wirken, sind uns in ihrer Wirkungsweise zwei sehr gut bekannt. Sie waren der Ausgangspunkt der Untersuchungen Behrings: die Erreger der Diphtherie und des Tetanus. Außerdem zählen zu dieser Bakteriengruppe Erreger der Dysenterie und des Botulismus. Wir wollen sie Gifterreger, Toxinbildner nennen.

Vergleichen wir das klinische Krankheitsbild der Diphtherie und des Tetanus mit anderen ansteckenden Krankheiten, so bemerken wir einen deutlichen Unterschied. Man nehme die Ansteckung mit dem Streptococcus erysipelatos. Ist der Streptokokkus in den Körper eingedrungen, so hat er das Bestreben, sich auszubreiten. Es kommt von der Wundfläche aus entweder zu einem fortschreitenden Erysipel oder zu einer Überschwemmung des Kreislaufes mit Streptokokken. Wenn man in 1 ccm Blut eine größere Zahl von Streptokokken findet, dann kann man sich leicht vorstellen, daß diese allein durch ihre Anwesenheit oder durch giftige Zerfallsstoffe schädigend wirken können, ohne daß es zu einer eigentlichen Giftabsonderung zu kommen braucht. (Immerhin könnte es bei diesen Erregern außer der giftigen Wirkung des Erregerleibes auch noch zu einer Giftabsonderung kommen, die aber dann mehr oder weniger an den Bannkreis des Erregers gebunden wäre, sich dadurch also grundsätzlich von der Tetanusvergiftung unterschiede. Wo keine lebenden Erreger sind, kommt es auch zu keinen krankhaften Organveränderungen.)

Anders das Bild bei Tetanus und Diphtherie. Beim Tetanus bleiben die Bakterien am Orte ihres Eindringens liegen. Über die Wunde, durch die sie in den Körper gedrungen sind, wuchern sie nicht hinaus. Und auch in der Wunde selbst sind sie nur in sehr spärlicher Zahl vorhanden. Aber von dort aus entsenden sie ein Gift, das, auf besonderen Wegen wandernd, den Körper dem Untergange entgegenführt.

Ähnlich ist das Bild bei der Diphtherie. Auch hier kommt es zu keiner Überschwemmung des Körpers mit Diphtheriebazillen. Die Erreger bleiben am Orte ihres Eindringens, auf den Mandeln,

greifen nur noch auf benachbarte Schleimhäute über und erzeugen an Ort und Stelle ein Gift, das in den Kreislauf des Körpers aufgenommen wird und alsdann zu der gefährlichen und oft tödlichen Erkrankung führt.

Wir haben es also mit wirklichen Giftabsonderungen zu tun, die sich von der Schlangengiftwirkung grundsätzlich nicht unterscheiden. Um die Richtigkeit dieser Behauptung zu beweisen, mußte man danach streben, die Krankheiten mit dem Gift allein, ohne die Erreger, hervorzurufen. Das gelang, als man die Gifte rein darzustellen lernte. Konnte man mit reinen Giften künstlich dieselben tödlichen Krankheitserscheinungen auslösen, wie sie sonst natürlich durch das Ansiedeln der Erreger entstehen, so war damit erwiesen, daß die Krankheiten wirklich durch Gifte verursacht werden.

Der erste, der giftiges Bakterieneiweiß in der Hand hatte, war Panum (das putride Gift der Bakterien). Eine neue Zeit in der Lehre von den ansteckenden Krankheiten begann aber erst durch die Diphtherieuntersuchungen.

Diphtherie.

Die Entdecker des Diphtheriegiftes sind Roux und Yersin (1888).

Um das Diphtheriegift zu gewinnen, läßt man Diphtheriebouillonzüchtungen längere Zeit stehen. Der Höhepunkt der Giftbildung schwankt bei den einzelnen Stämmen. Bei einigen ist am zehnten Tage am meisten Gift gebildet, bei einigen erst nach zwanzig Tagen, bei anderen nach einem Zeitraume, der zwischen diesen Daten liegt.

Nicht jeder Diphtheriestamm, ob er sich gleich im Tierkörper als virulent erweist, bildet auf künstlichen Nährböden ein hochwertiges Gift. Es sind immer nur einzelne Stämme, die sich zur Gewinnung eines starken Giftes eignen. Hat ein Stamm die Eigenschaft, in Züchtungen ein hochwertiges Gift zu erzeugen, so behält er diese Eigenschaft sehr lange.

Um das Gift rein zu gewinnen, wird eine Bouillonzüchtung durch Filtrieren von den Bakterien befreit. Das so erhaltene Gift kann dann unter Toluol oder getrocknet aufbewahrt werden.

Zur Prüfung des Giftwertes eines Diphtheriegiftes nimmt man Meerschweinchen von etwa 250 g Gewicht. Die Empfänglichkeit

für das Gift ist bei den einzelnen Tierarten verschieden. Auch an Kaninchen und Tauben kann man die Giftwirkung feststellen, doch hat sich erfahrungsgemäß gezeigt, daß die Giftempfänglichkeit der Meerschweinchen am sichersten und gleichmäßigsten ist.

Den Giftgehalt einer Kultur kann man auf zweierlei Weise bestimmen. Entweder man sieht zu, durch welche kleinste Menge des Giftes Tiere von bestimmtem Körpergewicht in spätestens fünf Tagen getötet werden. Auf diese Weise ermittelt man den unmittelbaren, den sogenannten direkten Giftwert. Oder aber man sieht zu, welche geringste Menge des Giftes nötig ist, um, mit einer Immunitätseinheit eines Gegengiftes gemischt, Meerschweine in fünf Tagen an Diphtherie sterben zu machen. Man ermittelt auf diese Weise den mittelbaren, den indirekten Giftwert. Darauf werden wir nachher zurückkommen. Diese wüste Tieropferung kann man neuerdings durch geeignete Verfahren vermeiden.

Behrings Verdienst ist es, gezeigt zu haben,

1. daß das Diphtheriegift fähig ist, ein Gegengift im Körper zu erzeugen,
2. daß dieses Gegengift in der Blutflüssigkeit vorhanden ist,
3. daß es abgestimmt (spezifisch) ist, und
4. daß man die Gegengifterzeugung bei einem Tiere künstlich so steigern kann, daß mit dem Blute (Serum) dieses Tieres unzählige andere Tiere vor einer tödlichen Vergiftung geschützt werden (und vergiftete Menschen geheilt werden) können. Das bedeutet eine Bekämpfung der Natur mit ihren eigenen Waffen, eine Bejahung, wo diese verneinen will.

Die abgesonderten Erregergifte nannte man „Toxine“; die im Serum enthaltenen Gegengifte Antitoxine. Die Antitoxine fallen unter die allgemeinen biologischen Abwehrmaßregeln des Körpers.

Ein brauchbares antitoxisches Serum zu gewinnen ist keineswegs sehr einfach. Für die Gewinnung im großen sind Pferde am geeignetsten. Soll ein gutes Antitoxin gewonnen werden, so ist vor allem dreierlei nötig: ein brauchbares Gift, ein brauchbares Pferd und eine große Erfahrung.

Längst nicht jedes Gift bewirkt eine starke Antitoxinbildung. Im allgemeinen geben die starken Gifte die besten Erfolge.

Auch längst nicht jedes Pferd ist befähigt, Antitoxin zu bilden. Es ist zwar bei fast allen eine aktive Immunisierung zu erzielen, durch die das Tier selbst geschützt wird, aber bei vielen reicht das im Blute vorhandene Antitoxin nicht aus, um die Kräfte in brauchbarer Form auf andere zu übertragen. Hat man dagegen ein Pferd gefunden, bei dem die Antitoxinbildung leicht geht, dann kann man diese durch geeignete Maßnahmen ins Außerordentliche steigern.

Für diese Steigerung ist aber eine große Erfahrung nötig. Gebrauchsanweisungen lassen sich nicht aufstellen. Im allgemeinen beginnt man mit der Einspritzung von sehr geringen Giftmengen, wodurch das Tier nur leicht oder kaum merklich erkrankt. Dann steigt man in Zwischenräumen allmählich auf sehr große Mengen. Die Zwischenräume bemißt man nach dem Befinden des Tieres. Solange noch örtliche und allgemeine Erscheinungen von der letzten Einspritzung her vorhanden sind, wird mit einer neuen Einspritzung gewartet.

Von Zeit zu Zeit wird dann dem Tiere Blut abgenommen und auf seinen Antitoxingehalt untersucht. Die Antitoxinbildung setzt nicht sofort nach der Einspritzung des Giftes ein; es vergehen darüber einige Tage. Zeigt das Serum einen hohen antitoxischen Wert, so wird dem Pferde eine größere Menge von Blut entnommen.

Hier sei gleich folgendes bemerkt. Die Prüfungen werden am Meerschweinchen vorgenommen. Meerschweinchen erkranken aber niemals von selbst an Diphtherie wie der Mensch. Wenn man sie künstlich ansteckt, so sterben sie wohl gegebenenfalls, aber unter wenig kennzeichnenden Erscheinungen. Auch der Krankheitsverlauf bei diphtherievergifteten Meerschweinen ist wenig eigenartig. Bei der Ansteckung mit der tödlichen Mindestmenge wird das Tier allgemein krank. Einen Tag vor dem Tode sinkt die Körpertemperatur, und das Tier fühlt sich kalt an. Das Körpergewicht nimmt schnell ab. Am ersten Tage bildet sich an der Einspritzungsstelle eine geringe Schwellung, die am zweiten Tage größer wird. Sie ist weich und beim Einschneiden fließt klare Flüssigkeit ab. Am dritten und vierten Tage wird sie dann sulzig oder auch hart. Zum Schlusse kommt es zu einer Hautnekrose. Sektionsbefund: Nekrose an der Einspritzungsstelle, sulzige Eiterausschwitzung in der Unterhaut, vergrößerte und gerötete Nebennieren. In der Brusthöhle klare Flüssigkeit.

Haben demnach die Meerschweinprüfungen überhaupt noch Wert? Es könnte scheinen, nein. Doch mit Unrecht. Ich widerspreche mir nicht, wenn ich ihnen sogar eine große Bedeutung zuspreche. Denn sie beweisen, daß Meerschweinchen durch eine bestimmte Giftmenge getötet werden können, daß dieses Gift durch abgestimmtes Immunserum entgiftet werden kann und daß der so errechnete Antitoxingehalt eines Serums tatsächlich mathematisch genau stimmt. Man kann genau bestimmen, wieviel Giftmengen durch 1 ccm Immunserum entgiftet werden können, oder wieviel Tiere durch 1 ccm Immunserum vor einer tödlichen Ansteckung mit einer bestimmten Giftmenge geschützt werden können, während ein gewöhnliches Serum dann wirkungslos ist. Es gibt in der ganzen Biologie nichts, was so an Mathematik heranreicht, als dieses.

Daß es also ein Antitoxin gibt, steht außer Diskussion. Ebenso, daß seine Entdeckung zu den Großtaten gehört. Aber — gilt das nun auch alles für den Menschen? Und wenn ja, hat ein solches künstliches, vom Tier gewonnenes Antitoxin auch für den Menschen Wert?

Um in die Erörterungen, die um diese Fragen jetzt heftig entbrannt sind, einzugreifen und dem Leser ein eigenes Urteil zu ermöglichen, will ich die Sachlage genau so vortragen, wie sie früher abgehandelt wurde, und dann an das Gesagte zusammen mit dem Leser kritisch herantreten. Bei der grundlegenden Wichtigkeit der Sache ist dieser Weg der richtige. Denn bei der menschlichen Einseitigkeit begnügen sich viele zur Zeit mit dem Schlagwort „unspezifische Reiztherapie“ und wollen alles lediglich von ihm aus abhandeln. Wenn irgend, ist hier Kritik notwendig.

* *
*

Betrachten wir zuerst die Heilwirkung. Denn als Heilmittel hat das Diphtherieserum seine Bahn durch die Welt gemacht. Man sagte sich, wenn es im Glas das Diphtheriegift entgiften kann, wenn es dasselbe im Tierkörper vollbringt, dann muß ein vorgebildetes Gegengift auch beim Menschen nach Ausbruch der Krankheit die Diphtheriegiftmoleküle am besten „entgiften“, sie ihrer Wirksamkeit berauben können. Und in der Tat, es schien so, als ob diese Rechnung stimmte. Doch sah man bald, daß es drei Klippen gab, an denen die Heilwirkung scheitern kann.

„Die Frage über Wert und Unwert des Diphtherieserums kann allein durch die Klinik, nicht durch Einzelbeobachtung ent-

schieden werden. Das Mittel kann nicht schematisch in allen Fällen angewendet werden und schafft nicht immer Hilfe. Es hat also Grenzen. Wir müssen vor allem seine Grenzen kennen und die Bedingungen, wodurch seine Wirksamkeit eingeengt wird.

1. Das Diphtherieserum, als antitoxisches Serum, richtet sich nur gegen die Toxine, die Gifte des Diphtherieerregers. Der Erreger selbst wird von dem Serum nicht angegriffen. Da nun der Erreger nicht als solcher, sondern nur durch die von ihm abgesonderten Gifte wirkt, so ist mit einer Zerstörung dieser Gifte in den meisten Fällen genug getan. Dadurch, daß die von den Erregern abgesonderten Gifte immer wieder von dem im Körper kreisenden entgiftenden Serum zerstört werden, wird der Erreger seiner krankmachenden Wirkung beraubt und geht dann, gleichsam außer Gefecht gesetzt, in den meisten Fällen zugrunde.

Es gibt aber auch Fälle, wo die Erreger nicht absterben. Die Diphtherie ist scheinbar überstanden, der Kranke ist entfiebert; dennoch beherbergt er noch lebende Bazillen. Er hat sich alsdann selbst immunisiert, aber ebenso der Bazillus. Es kann also bei Verschiebung des gefährlichen Gleichgewichts nach einiger Zeit bei dem Betreffenden von neuem Diphtherie auftreten. Noch gefährlicher als ihm selbst können seine Bazillenansiedlungen Anderen werden. Stellt er doch einen Bazillenträger dar.

Derartige Fälle zählen glücklicherweise zu den Ausnahmen. Indessen muß man sie kennen und sich vergewissert halten, daß bei ihnen mit einem antitoxischen Serum nicht viel zu machen ist.

2. Sehr wichtig ist die Menge der zugeführten Antitoxineinheiten. Es kommt natürlich nicht darauf an, daß dem Körper überhaupt Antitoxineinheiten zugeführt werden, sondern daß die zugeführten Mengen genügen, das kreisende Gift zu entgiften. Wenn nur ein Teil des Giftes zerstört wird, so ist dadurch für den Heilerfolg nicht allzuviel gewonnen. Eine Gabe von 1000 I. E. reicht deshalb für viele Fälle nicht aus, zumal dann nicht, wenn schon einige Zeit seit dem Ausbruche der Krankheit vergangen ist.

Worauf die Schwere der letzten Epidemien zurückzuführen ist, kann nicht gesagt werden. Es könnten mehr Gifte oder stärkere Gifte abgesondert werden. Man wird also bei solcher Epidemie gut tun, nicht zu wenig Antitoxineinheiten zu geben.

Eine wiederholte Einspritzung von Serum schadet in den meisten Fällen nichts. Wenn es zu Überempfindlichkeitserschei-

nungen kommt, so sind diese niemals bedrohlicher Natur. Die Serumkrankheit wird man im übrigen gern mit in Kauf nehmen, wenn man von der Diphtherie befreit wird. Das Serum nur wegen der etwaigen Serumüberempfindlichkeit gar herabsetzen zu wollen, ist abgeschmackt. Wenn die Wirkung nach einer Einspritzung von 2000 I. E. ausbleibt, so gebe man ruhig am nächsten oder übernächsten Tage dieselbe oder eine noch größere Menge.

Zur Vermeidung der Überempfindlichkeit hat man auch Serum von anderen Tieren hergestellt. Gibt man zuerst antitoxisches Serum vom Pferde, so kann man später solches vom Rinde geben. Das Verfahren hat sich aber nicht eingeführt.

Neuerdings kommen „elektroosmotisch gereinigte von Ballaststoffen befreite Sera, die nur das antitoxinbeladene Pseudoglobulin" enthalten sollen, in den Handel (Elo-Höchst).

3. Das Wichtigste in der Serumbehandlung ist der Zeitpunkt der Einspritzung. Im Beginne der Erkrankung kreisen die Diphtheriegifte wahrscheinlich noch frei in der Körperflüssigkeit. Spritzt man alsdann Serum ein, so kann das Gift noch vollkommen ausgeschaltet werden. Schreitet die Krankheit fort, so gehen die Gifte an Zellen und kreisen nicht mehr frei in der Flüssigkeit. Und solche an Zellen gebundenen Gifte sind entweder gar nicht mehr oder nur sehr wenig durch Serum zu beeinflussen. Deshalb versagt die Einspritzung in so vielen fortgeschrittenen Fällen. Wenn man in manchen Fällen die schwersten Nekrosen der Magenschleimhaut und schwerste Herzmuskelentartungen sieht, dann kann man sich unmöglich vorstellen, was bei solchen anatomischen Veränderungen die Einspritzung von Gegengift noch viel helfen soll.

Welche Hilfe eine rechtzeitige Einspritzung bringt, läßt sich bei solchen Kranken erweisen, die am ersten Tage der Erkrankung gespritzt werden.

Die Serumheilung der Diphtherie hat ihren Angelpunkt in der möglichst rechtzeitigen Einspritzung.

Alle Ablehnungen, die aus einer Allgemeinstatistik gefolgert werden, beweisen nichts. Eine allgemeine Statistik bringt die Zahlen aller an Diphtherie erkrankten und gestorbenen Personen. Sie bringt fernerhin die Zahlen aller Fälle, die mit oder ohne Serum behandelt sind. Damit aber kann man für oder gegen den Wert des Serums gar nichts beweisen. Ein Urteil über den Wert des Serums kann also nur aus einer Statistik stammen, die den Forderungen der möglichst frühen Einspritzung

gerecht wird. Wir werden also fragen müssen: Wie ist die Sterblichkeit bei lege artis eingespritzten Kranken, d. h. bei den in den ersten Tagen der Erkrankung behandelten? Allein auf die richtige Anwendung kommt es an. Denn wenn beispielsweise in einem Staate das Serum immer nur kurz vor dem Tode eingespritzt würde, so käme eine Sterblichkeitsziffer heraus, die sich von der Ziffer der Vorserumzeit in nichts unterschiede. Wollte man nun auf eine derartige Statistik ein Urteil gründen, ob das Serum überhaupt irgend einen Wert habe, so wäre das ein logischer Fehler schlimmster Art.

Eine Statistik, die ein richtiges Urteil über den Wert der Serumbehandlung gibt, sei hier angefügt.

Tabelle I. Mit Serum behandelte Fälle.

Autor	Zahl der Serumfälle	Gesamt-Mortalität %	Mortalität in %						
			am 1. Tag	am 2. Tag	am 3. Tag	am 4. Tag	am 5. Tag	am 6. Tag	nach dem 6. Tag
Welch	1498	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7
Hilbert	2248	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2
Sammelforschung der Americ. Paediatr. Soc.	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—
Sammelforschung des Österr. Sanitätswesens	2637	12,3	4,5	8,2	12,9	20,0	28,7	—	34,1
1. Sammelforschung des Reichsgesundheitsamt.	2228	17,3	6,9	7,4	15,5	18,1	35,4	33,0	31,7
2. Sammelforschung des Reichsgesundheitsamt.	9581	15,5	6,6	8,7	12,9	17,0	23,2	—	26,9
Sammelforschung der Deutsch. med. Wochenschrift	5833	9,6	4,2		169				
Schultze, Krankenhaus Bethanien, Berlin	602	17,6	6,9	progressiv steigend bis 45,0					
Aaser	212	9,9	0,0	0,9	11,6	18,1	40,0	25,0	50,0
Rauchfuß, Russische Sammelforschung	44631	14,6	3,7	8,2	16,2	25,9	—	—	—
Sammelforsch. i. London	2764	25,9	5,2	15,0	21,9	27,8	31,7		
Summe	78028	15,2	4,7	7,6	14,7	19,7	31,6	31,4	31,6

Tabelle II. Ohne Serum behandelt.

Autor	Zahl der behandelten Fälle ohne Serum	Mortalität in %					
		am 1. Tag	am 2. Tag	am 3. Tag	am 4. Tag	am 5. Tag	am 6. Tag
Aaser (1889—1894)	2504	19	17	20	30	27	37

Mit dieser Statistik stimmen die von Lenhartz und von Kißling in Eppendorf an einer großen Krankenzahl gesammelten Erfahrungen überein. Auch die Statistik der letzten gefährlichen Seuche führt, wenn sie den Einspritzungstag berücksichtigt, zu fast denselben Ergebnissen.

Daraus geht dreierlei hervor:

1. Das Serum ist ein treffliches Heilmittel.
2. Die möglichst frühe Einspritzung ist die einzig richtige Anwendungsart.
3. Bei richtiger Anwendung nützt das Serum in schweren Seuchen genau so wie in leichten.

Daß es natürlich Fälle gibt, wo das Serum auch dann versagt, wenn es am ersten Krankheitstage gegeben wird, ist selbstverständlich. Denn, wie überall, haben wir auch hier nichts Vollkommenes in der Hand, wo wir in eine Handlung eingreifen, die sich zwischen zwei Einzelwesen (Bakterien und Mensch) abspielt, und wo wir unser Eingreifen bemessen müssen an biologisch-organischem Geschehen, über dessen besondere Gestaltung wir im Einzelfalle nur wenig erfahren können. Es kommt nicht nur auf die Güte der Waffe an; der, dem ich sie gebe, muß sie auch führen können.

Um den Erfolg der Serumeinspritzung zu erhöhen, hat man das Serum nicht nur unter die Haut, sondern auch in die Muskeln und die Venen gespritzt. Schon im Tierversuche hatte es sich gezeigt, daß vergiftete Tiere durch intravenöse Serumeinverleibung mit viel kleineren Serummengen gerettet werden konnten, als durch subkutane. Wegen der schnelleren Aufsaugung des Serums verdient auch die intramuskuläre (Glutaeen) Einspritzung vor der subkutanen den Vorzug.

Ob man hochwertige Sera, die beispielsweise in 1 ccm 1000 I. E. enthalten, mittelwertigen (300—400 I. E.) vorziehen soll, ist nicht sicher zu sagen. Einesteils braucht man bei Verwendung hochwertiger Sera dem Körper weniger Pferdeeiweiß zuzuführen; andernteils scheinen die mittelwertigen Sera besser auf die Krankheit zu wirken. Worauf das beruht, ist unklar, vielleicht auf gewissen chemisch-physikalischen Verhältnissen (Optimum)."

Kritik.

Nun hat man behauptet, und die Stimmen mehren sich, daß man derartige Statistiken auch mit gewöhnlichem Pferdeserum gewinnen könne. Wenn das stimmt, dann wären von den

erörterten Klippen die beiden ersten ohne weiteres erledigt. Die dritte könnte bestehen bleiben, insofern nämlich der Körper nur in den ersten Tagen noch fähig ist, auf den unspezifischen Reiz des gewöhnlichen Serums zu antworten. Denn man erklärt sich die Wirkung des Serums als einen Reiz auf die Körperzellen, die dadurch nun selbst zur Mobilmachung von Abwehrkräften angeregt werden. Wissen wir doch, daß durch Einverleibung artfremder Stoffe (Serum, Milch, abgetötete harmlose Bakterien usw. Näheres darüber später) die unabgestimmte Immunität stark erhöht werden kann. Durch gewöhnliches Pferdeserum werden wir also auch bei einem Diphtheriekranken die unabgestimmte Immunität steigern können. Kann ihm die nützen? Gewiß. Vor allem, wenn erst wenig Gifte abgesondert sind. Ist schon eine Giftüberschwemmung da, so muß sie ganz nutzlos sein.

Nun fehlt es nicht an Stimmen, die die ganze Antitoxinlehre leugnen wollen. Das ist aber falsch. Jedenfalls für das Tier. Wir sehen, das Immunserum entgiftet und schützt Tiere mit mathematischer Sicherheit; ein Normalserum vermag das nicht. Je nach der Behandlung kann in einem Immunserum die Fähigkeit gesteigert werden.

Aber wirkt auch beim Menschen der Bazillus durch ein Toxin, das dem künstlichen gleich ist? Und gibt es beim Menschen überhaupt ein Antitoxin? Ein Antitoxin gewiß. Dafür spricht das Auftreten von Antitoxin im Blut während und nach der Ansteckung. Dafür spricht der Schutz solcher Leute, die selbstgebildetes Antitoxin im Blute führen. Ferner daß man durch künstliche Einverleibung von Diphtheriegift Antitoxin erzeugen kann. Endlich die Tatsache, daß Leute, ohne jemals Diphtherie e r s c h e i n u n g e n gehabt zu haben, Antitoxin in ihrem Blute führen können (s. später). Man findet auch, daß Ärzte bei der Übernahme der Diphtherieabteilung von selbst bis $^1/_{20}$ A. E. bilden, ohne an Diphtherie zu erkranken, ohne Bazillenträger zu werden. Schon die Berührung kann die Antitoxinbildung auslösen, wodurch gleichzeitig, wenn diese groß genug ist, ein Schutz vor Ansteckungen hervorgerufen wird.

Wenn also das Diphtherieserum vom Pferde nicht als Antitoxin wirken sollte, so müßte es daran liegen, daß es nicht zu dem im Menschen sich bildenden Gifte paßt. Möglich, daß dies Gift noch mit Körperstoffen Verbindungen eingeht, zu denen das tierische Antitoxin keine Beziehungen hat. Jedenfalls kann man im Reagenzglas Glastoxin durch Diphtherieserum vom Pferde

auch für den Menschen entgiften. Wenn das im Körper nicht gelingt, dann spräche das sehr für eine giftige Körperverbindung des Toxins, ein Körpertoxin.

Dieser Gedanke liegt sehr nahe. Kann man doch aus Bazillen, die Menschen unter schwersten Erscheinungen zum Tode brachten, oft, ja, meistens in Kulturen kein starkes Gift gewinnen! Stark giftbildende Stämme sind Seltenheiten. Das im Menschen sich bildende Toxin kann also ganz anderer Art sein, wenn es auch gewisse Komplexe mit dem künstlichen gemeinsam haben muß. Siehe Rauschbrandtoxin!

Sollte es sich also bestätigen, daß gewöhnliches Pferdeserum beim Menschen kaum schlechter wirkt als Diphtherieserum, so kann das sicher nicht als Reizwirkung auf die unspezifische Immunität aufgefaßt werden, jedenfalls nur zum Teil. Der Hauptsache nach muß das Serum derart wirken, daß es die Immunitätszellen anreizt, das nötige Antitoxin in erhöhtem Maße selber zu bilden. Der Mensch würde dann durch sein eigenes Antitoxin gegen sein eigenes Körpergift entgiftet, wobei das fremde Serum nur mittelbar die Antitoxinbildung steigert oder gar erst anregt. Je früher, desto besser, gilt natürlich hier genau so, nur unter anderen Voraussetzungen. Die Schlußfolgerung für Einzelheiten in der früheren Auffassung möge der Leser selbst ziehen.

* *
*

S c h u t z w i r k u n g. Daß unter diesen Umständen von einer Schutzwirkung des Diphtherieserums nicht viel erwartet werden kann, ist klar. Man wußte schon stets, daß sie zum mindesten recht kurz war und oft ganz versagte. Es fragt sich, ob ein gewöhnliches Serum nicht auch hier die Abwehrbereitschaft ebenso steigern kann.

In der Tat kommt als abgestimmtes Verfahren nur ein solches in Betracht, wie es Behring erst am Ende seiner Laufbahn ausarbeitete und wozu das G i f t selber verwendet wird. Das Gift wird mit Gegengift gemischt, und zwar so, daß die Mischlösung im Meerschweinversuche noch einen geringen Giftüberschuß enthält (M. I.), oder daß sie ungiftig ist (M. M. I.). Die Ungiftigkeit ist vorzuziehen. Das Gift verliert durch die im Meerschweinversuche festgestellte Entgiftung keineswegs seine Fähigkeit, den Menschen zur selbsttätigen Gegengifterzeugung zu veranlassen. Das liegt wahrscheinlich daran, daß erstens die

Verbindung Gift + Gegengift im Reagenzglase keineswegs vollkommen ist, und daß zweitens die Mischung einer Gifteinheit und einer Gegengifteinheit (s. später) im Reagenzglase sich wohl für Meerschweinchen völlig ungiftig erweist, für andere Tierarten aber noch nicht völlig entgiftet zu sein braucht. Das Behringsche Verfahren schafft also eine aktive Immunisierung mit allen ihren Vorteilen vor der passiven (lange Dauer, s. vorher). Der Mensch bildet selber die Abwehrkräfte.

Der Impfstoff wird in die Haut (intrakutan) gespritzt. Man gibt alsdann 0,1—0,2 ccm einer fünffachen Verdünnung von M. M. I in die Rückenhaut. Die Einspritzungsstelle antwortet mit leichten oder stärkeren Entzündungen, ohne daß die Anwendung irgendwie gefährlich wäre. Für einen guten Schutz ist eine zweimalige Impfung (Wiederholung nach acht Tagen) notwendig.

Man kann den Erfolg der Impfung nicht nur klinisch, sondern auch ziffernmäßig verfolgen. Können wir doch den Antitoxingehalt des Blutes mathematisch genau bestimmen. Prüft man vor und nach den Einspritzungen, so sieht man, wie der Antitoxingehalt des Blutes um das 100- bis 1000 fache steigt. Ja, er kann bei manchen so stark werden, daß man ihr Blut zur Heilung anderer Menschen benutzen kann, wobei der große Vorteil des arteigenen Blutes gewonnen wird.

Hat ein Mensch etwa $^1/_{20}$ Antitoxineinheiten in 1 ccm Blut, so scheint er auch schweren Ansteckungen gegenüber gefeit zu sein. In Eppendorf wurden deshalb alle der Diphtherieabteilung überwiesenen Schwestern aktiv immunisiert und erst dann zum Dienste zugelassen, wenn ihr Antitoxingehalt $^1/_{10}$ war.

Die Schutzimpfung ist zu empfehlen. Aber man soll sich nicht unbedingt auf sie verlassen. — — —

Manche Menschen haben schon von selbst Diphtherieantitoxin, und zwar, ohne daß sie Erscheinungen einer Diphtherieerkrankung gezeigt zu haben brauchen. Der Erreger ist eben weitverbreitet und wird häufiger aufgenommen, ohne gleich Diphtherie zu erzeugen. Namentlich die schwach virulenten Stämme, die kaum krank machen, können sehr wohl noch Gegengiftbildung veranlassen. Um unnötige Schutzimpfungen zu vermeiden, hat man deshalb vorgeschlagen, gefährdete Menschen vorher auf Gegengiftgehalt zu prüfen. Die genaue Antitoxinbestimmung im Mischungsversuche (s. später) dauert zu lange. Man schlägt deshalb die intrakutane Impfung mit Diphtheriegift

vor ($^1/_{50}$ der für ein Meerschwein einfach tödlichen Menge). Normale Menschen antworten stark darauf; beim Vorhandensein von Gegengift tritt keine Reaktion ein. Es wären demnach die Reagierenden schutzzuimpfen.

* *
*

Zum Schluß noch dies: schon früher wußte man, daß das Toxin des Diphtheriebazillus kein Eiweiß sei. Jüngst haben Warden, Connell und Holly festgestellt, daß es ein Fettbestandteil sei und daß die dagegen gerichteten Antikörper eben Fettantikörper seien. Dem Diphtherieeiweiß komme keine Antigennatur bei und es habe lediglich die Aufgabe, bei der Fettantikörperbildung die dazu notwendige feinere Emulgierung des Fettbestandteils herbeizuführen.

Es ist das eine wesentliche Bestätigung der von Much seit langem vertretenen Lehre von den Fett-Lipoidantikörpern, für deren Existenz nun schon Hunderte von Arbeiten sprechen, deren Wichtigkeit überhaupt noch nicht abzusehen ist.

* *
*

Technik.

Die Schilderung der Technik hat nur für den Fachmann Wert. Sie sei hier trotzdem kurz zusammengefaßt, um das Mysteriöse, was alledem so leicht in den Augen des Fernstehenden anhängt, zu beheben. Hier ist mathematische Sicherheit, ohne daß neue Fragestellungen ausgeschlossen werden.

I. Giftbestimmung.

a) Direkter Giftwert.

Wenn man Tiere von 250 g zur Verfügung hat, so werden einer Reihe von Tieren fallende Mengen des Giftes unter die Haut gespritzt, und zwar in einer Flüssigkeitsmenge von 4 ccm. Beispiel:

Meerschwein	1	bekommt	0,05 ccm	Gift	†	nach 24 Std.,
„	2	„	0,02 „	„	†	„ 48 „ ,
„	3	„	0,01 „	„	†	„ 4 Tagen,
„	4	„	0,005 „	„		schwer krank, erholt sich.

Aus diesem Versuche ersehen wir, daß die tödliche Mindestmenge des untersuchten Giftes bei 0,01 ccm liegt. Ein solches Gift entspricht dem, was Behring als Normalgift bezeichnet. Ein Diphtherienormalgift wäre also ein Gift, wovon 0,01 ccm ein Meerschwein von 250 g in 4—5 Tagen tötet. Oder anders ausgedrückt: 1 ccm eines Diphtherienormalgiftes enthält 100 tödliche Mindestmengen für Meerschweine von 250 g. Oder noch anders

ausgedrückt: 1 ccm enthält eine solche Giftmenge, wodurch 25000 g Meerschweingewicht in 4—5 Tagen getötet werden.

Die letzte Fassung ist am genauesten. Denn bei der Bestimmung des direkten Giftwertes kommt es sehr auf das Körpergewicht des Tieres an. Hat man keine Tiere von 250 g, sondern nur solche von 300 g, so müßte man zur Ermittlung des Giftwertes nicht 0,01 ccm Gift, sondern 0,012 ccm gebrauchen. Die tödliche Menge eines Normalgiftes für 1 g Meerschweingewicht ist eben 0,00004 ccm. Doch ist es am besten, bei den Diphtheriegiftprüfungen immer Tiere von 250 g zu verwenden.

Sterben in einem Versuche alle Tiere, so ist ein neuer Versuch mit kleineren Giftmengen zu machen; bleiben alle Tiere am Leben, so ist der Versuch mit größeren Giftmengen zu wiederholen.

Gibt man weniger als die tödliche Mindestmenge, etwa die Hälfte, so bleiben die Tiere am Leben, bekommen aber Lähmungen. Bei ³/₄ der tödlichen Mindestmenge sterben noch die meisten, doch erst nach etwa 14 Tagen.

Bei etwa ¹/₆ der tödlichen Mindestmenge bleiben die Tiere scheinbar gesund. Doch hat gerade bei solchen Tieren Behring durch öfters wiederholte kleinere Einspritzungen eine Überempfindlichkeit nachgewiesen (s. später), wodurch gezeigt ist, daß auch diese Giftmenge nicht eindruckslos an den Tieren vorübergeht.

Bei Tieren, die ein Vielfaches der tödlichen Mindestmenge bekommen, wird der Befund an der Einspritzungsstelle immer geringer. Je schneller der Tod eintritt, um so mehr fehlen auch die mehr oder weniger bezeichnenden Befunde bei der Leichenöffnung. Folgende Tafel Behrings lehrt den Eintritt des Todes bei größeren Gaben eines bestimmten Giftes:

Doppelte Giftmenge	Tod	nach	40—48	Std.
Zehnfache Giftmenge	„	„	24	„
Hundertfache Giftmenge	„	„	16	„
Tausendfache Giftmenge	„	„	12	„

Aus der Tafel ist mit Deutlichkeit zu entnehmen, daß selbst bei riesig gesteigerter Giftmenge der Tod nicht sofort eintritt, sondern immer erst nach einer bestimmten Vorbereitungszeit (Inkubation).

Durch die Inkubationszeit unterscheidet sich die Wirkung dieser Bakteriengifte grundsätzlich von der des Überempfindlichkeitsgiftes.

b) Indirekter Giftwert.

Bei den frisch gewonnenen Giften sind der direkte und der indirekte Giftwert gleich. Bei längerem Stehen tritt jedoch häufig eine Verschiebung dieses Verhältnisses ein: der direkte Giftwert nimmt erheblich ab; der indirekte, also die Fähigkeit, Antitoxin zu binden, bleibt erhalten.

Bei der Bestimmung des indirekten Giftwertes geht man von einer bestimmten Antitoxineinheit aus. Diese ist ursprünglich eine willkürliche Größe. Ehrlich stellte sie seinerzeit gegenüber einem ihm zur Verfügung stehenden Gifte auf. Eine Menge des Antitoxins, die 100 tödliche Mindestmengen (Minimaldosen) des Giftes bis zur Unschädlichkeit für Meerschweinchen absättigte, war eine Antitoxineinheit (Immunitätseinheit).

Man geht nun von der Antitoxineinheit aus und bestimmt die kleinste Menge des Toxins, die, mit einer Antitoxineinheit gemischt, ein Meerschwein

von 250 g in 4—5 Tagen tötet. Diese Toxinmenge wird auch als Limes Tod (L †) bezeichnet.

Als eine Gifteinheit wird dann die Giftmenge bezeichnet, die mit einer Antitoxineinheit im Meerschweinversuche (bei subkutaner Einverleibung) genau entgiftet wird.

II. Antitoxinbestimmung.

Von dem gefundenen indirekten Giftwerte geht man bei der Antitoxinbestimmung eines zu prüfenden Serums aus. Ist der Limes-Tod-Wert für ein bestimmtes Gift auf die eben beschriebene Weise festgestellt, so mischt man mit dieser Menge verschiedene Verdünnungen des zu prüfenden Serums und spritzt sie Meerschweinchen von 250 g unter die Haut ein. Findet man nun, daß die Giftmenge durch $^1/_{1000}$ ccm des Serums unwirksam wird, so daß das Tier nach Einspritzung der Mischung am Leben bleibt, so sagt man folgerichtig: das geprüfte Serum enthält in 1 ccm 1000 Antitoxineinheiten (Immunitätseinheiten = I. E.).

Bei diesem schauderhaften Verfahren tötet man eine große Menge Meerschweinchen. Römer hat deshalb ein vorzügliches Verfahren ausgearbeitet, das den Tod der Tiere vermeidet. Die Mischungen werden in die Haut eingespritzt (intrakutan). Man kann dadurch zudem an einem Tiere mehrere Prüfungen ausführen und viel kleinere Antitoxinmengen bestimmen. Die eintretende Reaktion bestimmt den Antitoxingehalt.

Will man mit diesem würdigeren Verfahren von einem Diphtheriegifte die Menge ermitteln, die mit einer Antitoxineinheit oder einem Bruchteile davon gemischt gerade noch eine Spur Nekrose macht (L n), so geht man von einer bestimmten Antitoxineinheit aus, mischt also etwa $^1/_{50}$ Antitoxineinheit mit je 0,001, 0,00125, 0,0015, 0,002, 0,00225 ccm Gift. Findet man dann, daß die Einspritzung von 0,002 Gift + $^1/_{50}$ A. E. gerade noch eine Spur Nekrose macht, so schreibt man die Giftprüfung: 0,002 ccm Gift + $^1/_{50}$ A. E. = L n.

Die Prüfungsformel für ein zu prüfendes Serum würde dann lauten:

$$0{,}002 \text{ ccm Gift} + \frac{1}{50 \times n} \text{ Serum.}$$

Die Prüfung im Mischungsversuche ist in den meisten Staaten eingeführt. Es fragt sich nur: Was erfahren wir durch diese Art der Antitoxinbestimmung?

Auf jeden Fall wird man dadurch einen Gradmesser für die gegen das Gift gerichtete Schutzkraft des Serums für Tiere besitzen und, da die Erreger ebenfalls durch das Gift wirken, auch einen Gradmesser für die Schutzkraft gegenüber den Erregern. Behring und Ehrlich stehen weiterhin auf dem Standpunkte, daß der auf die geschilderte Weise festgestellte Antitoxingehalt auch einen Gradmesser für die Heilkraft des Serums abgebe. Indessen hat schon seit Erfindung des Diphtherieserums ein so namhafter Forscher wie Roux darauf hingewiesen, daß der Schutzwert eines Serums keineswegs gleichsinnig sei mit dem Heilwerte.

Es ist deshalb in Frankreich ein anderes Prüfungsverfahren eingeführt, das beide Werte berücksichtigt. Dabei werden Gift und Serum getrennt eingespritzt. Um den Schutzwert festzustellen, wird zuerst das Serum und nach einem Zeitraume das Gift eingespritzt. Um den Heilwert festzustellen, verfährt man folgerichtigerweise umgekehrt.

Tetanus.

Der Tetanus ist eine Wundkrankheit. Die Bazillen bleiben an Ort und Stelle, wo sie in den Körper eingedrungen sind, liegen. Von hier aus entsenden sie ihr Gift, und zwar haben bestimmte Gewebe eine besondere Beziehung zu dem Gifte. Das sind hauptsächlich die nervösen Organe, Gehirn und Rückenmark. Wahrscheinlich wandert das Gift von der Eintrittstelle die Nervenbahnen entlang, bis es in den Zentralnervenorganen anlangt und sich dort mit den Nervenzellen verbindet.

Das Tetanusgift wird künstlich ebenfalls aus Bouillonkulturen, die unter anaeroben Bedingungen gehalten werden, hergestellt. Während der ersten Tage des Wachstums trüben die Tetanuserreger die Bouillon; später, wenn sich die Bouillon klärt, setzen sie sich am Boden ab. Die abfiltrierte Flüssigkeit enthält das Tetanusgift, das unter Toluol oder trocken aufbewahrt wird. Es ist eins der furchtbarsten Gifte. Durch Licht wird es leicht abgeschwächt, ebenso durch Erhitzen (schon auf 65^0), aber nur in flüssigem Zustande.

Das von Unterhaut, Vene und Bauchhöhle aus so außerordentlich stark wirksame Gift ist vom Munde aus wirkungslos.

Neben dem Gifte, das den Starrkrampf hervorruft, besitzen die Bouillonkulturen oft noch einen Stoff, der rote Blutkörperchen auflöst (Tetanolysin). Ein Zusammengehen von Gift und Lysin besteht nicht.

Ebenso wie bei den Diphtheriebazillen sind längst nicht alle Tetanusbazillenstämme zu einer starken Gifterzeugung befähigt.

Das Tetanusgift eignet sich ganz besonders zur Erforschung der Toxin- und Antitoxinerscheinungen. Durch die Sicherheit und Genauigkeit seiner Wirkung kann man gerade mit ihm arbeiten wie an mathematischen Aufgaben.

Wie gegen Diphtheriegift, so hat Behring mit Kitasato auch gegen das Starrkrampfgift ein hochwertiges Serum erzeugen können. Für dessen Gewinnung zu praktischen Zwecken kommen wiederum hauptsächlich P f e r d e in Betracht. Auch hier kann kein Schema gegeben werden. Im allgemeinen richtet man sich nach dem Grundsatze, nachdem durch kleine, kaum krankmachende Giftmengen eine genügende Grundimmunität geschaffen ist, die Mengen zu steigern. In den ersten Tagen nach einer erneuten Gifteinspritzung nimmt der Antitoxingehalt des Blutes häufig ab, um dann nach einigen Tagen wieder anzusteigen und dann größer zu werden, als er vor der letzten Einspritzung war.

Diese Abnahmezeit hat man die *negative Phase* genannt. Doch ist zu bemerken, daß die negative Phase keineswegs in allen Fällen eintritt.

In der Prüfung am Tier (am besten an Mäusen) kann man dann wieder genau bestimmen, wieviel Gegengift ein Serum enthält, wieviel Tiere also durch 1 ccm Serum vor der tödlichen Vergiftung geschützt werden können. Daß es also gegen das Reagenzglastoxin ein Serumantitoxin *gibt*, steht außer jeder vernünftigen Diskussion. Inwieweit ein Tetanusserum dagegen beim Menschen wirkt, darüber sind die Akten zur Zeit um so weniger geschlossen, als man selbstverständlich Vergleiche mit der Diphtherie zieht und an der spezifischen Wirkung des Immunserums überhaupt irre wird. Das um so mehr, als die Heilwirkungen niemals bedeutend waren. Dagegen sind die Schutzwirkungen des Immunserums derartig einheitlich, daß hier eine Umstoßung der alten Lehre erst erfolgen könnte, wenn dieselben Wirkungen auch mit Normalserum zu erzielen wären. Bis dahin hüten wir uns vor Einseitigkeit und werfen wir nicht alles in den unspezifischen Topf! Sonst wird auch das wieder zur Modekrankheit.

Jedenfalls steht soviel fest, daß ein Normalserum beim Tier nicht schützen kann. Allerdings wird ja die z. T. erstaunliche Leistungsfähigkeit eines Tetanus-Immunserums meist gegen dasselbe Gift geprüft, wodurch es erzeugt wurde. Und das ist ein Reagenzglasgift. Auch hier könnte wieder beim Menschen ein kombiniertes Gift in Frage kommen. Dennoch möchte ich annehmen, daß es zum mindesten dem Reagenzglasgift sehr nahe steht. Auch beim Tier erzeugt das künstliche Gift richtigen Tetanus, nicht verwaschene Symptome wie das künstliche Diphtheriegift. Und auch beim Menschen, wie es der Marburger Fall zeigt, tut es dasselbe.

Dort war einem Laboranten eine Tetanuskultur zerbrochen. Handverletzung. Eine ungeheure Menge schon vorgebildeten Giftes, wie nie unter natürlichen Verhältnissen, drang in den Körper. Es kam schnell zu Krämpfen des Armes, trotzdem sofort Antitoxin unter die Haut gespritzt wurde, und zwar ein Antitoxin, das durch dasselbe Gift gewonnen war, mit dem der Mann sich verletzt hatte. Das könnte gegen das Antitoxin in seiner Menschenwirksamkeit sprechen. Aber der Fall ist noch nach einer zweiten Richtung hin belehrender als viele Laboratoriumsversuche. Denn er wurde trotzdem gerettet. Und zwar dadurch, daß man

das Antitoxin in den Nervus axillaris einspritzte. Das Gift wurde also auf seiner Wanderung zum Zentralnervensystem sozusagen abgefangen. Es ist allerdings ein Einwand möglich: Daß es hier ausnahmsweise eben wirklich das fertige Reagenzglastoxin war, das mit seinem eigensten Antitoxin abgefangen wurde, während sonst ein Menschentoxin gebildet würde. Jedenfalls zeigt aber der Fall, daß das künstliche Toxin beim Menschen ebenso Tetanus macht und daß es auf dem Nervenwege wandert. Wenn aus der Kultur auch Bazillen aufgenommen waren, so konnten sie an dem schnellen Ausbruch des Tetanus nicht schuld sein; andererseits wären auch sie durch das Antitoxin entkräftet.

Solange wir nicht eines Besseren belehrt werden, werden wir gut tun, an der spezifischen Wirkung des Tetanusserums auch für den Menschen festzuhalten. Wenn es sich zeigen sollte, daß ein Normalserum unter Umständen dasselbe kann, dann sicherlich auch wieder nur so, daß es die Kräfte zur eigenen Antitoxinbildung in Bewegung setzt. Toxin-Antitoxin beherrschen gerade hier auf alle Fälle das Bild.

Aber warum versagte das Tetanusserum im geschilderten Fall, als es unter die Haut gebracht wurde? Eben weswegen es in so vielen Fällen von ausgebrochenem Tetanus erfolglos ist. Das eingespritzte Gegengift wird auf dem Blut- und Lymphwege weiterbefördert und kommt so nur wenig oder überhaupt nicht mit dem Gifte, das auf dem Nervenwege wandert, in Berührung. Hat sich das Gift erst mit den Zellen des Zentralnervensystems verbunden, so ist eine Serumbehandlung aussichtslos.

Noch mehr als bei der Diphtherie galt demnach beim Starrkrampfe die Hauptforderung, möglichst sofort nach dem Auftreten der ersten Starrkrampferscheinungen die Behandlung einzuleiten. Um eine möglichst ausgiebige Berührung mit dem Zentralnervensystem zu erzielen, hat man auch versucht, das Serum in den Duralsack oder in den Rückenmarkskanal einzuspritzen.

Eine bestimmte Menge kann für die Behandlung nicht angegeben werden. Schwinden die Starrkrampferscheinungen nicht, so kann die Einspritzung so oft wie möglich wiederholt werden. Eine Menge von 100—200 A. E. braucht nicht gescheut zu werden. Man kann dabei so vorgehen, daß etwa die Hälfte in den Rückenmarkskanal, die andere Hälfte in die Vene oder in den Muskel eingespritzt wird.

Da indessen die meisten Starrkrampffälle zu spät in Be-

handlung kommen, so ist der Erfolg einer Heilimpfung zweifelhaft. Es liegt ja die Schuld der mangelhaften Wirkung gewiß an den besonderen anatomisch-biologischen Verhältnissen, die einer Serumbehandlung außerordentliche Schwierigkeiten in den Weg legen.

2. Das Serum als Schutzmittel.

Sowohl aus Menschen- wie Tierpraxis liegen Erfahrungen über die Bedeutung als Schutzmittel vor, die an Beweiskraft den Ergebnissen eines Versuches nicht nachstehen.

Die Starrkrampferreger finden sich im Erdboden. Es ist also besonders auf alle Wunden zu achten, die mit dem Erdboden in Berührung gekommen sind. Wenn man möglichst bald nach der verdächtigen Verletzung Serum einspritzt, so ist dadurch der Ausbruch eines Tetanus mit Sicherheit zu vermeiden.

Derartige Schutzimpfungen werden im großen vor allem im Kriege eine Rolle zu spielen haben.

Für die prophylaktische Einspritzung genügt eine Serummenge von 20 I. E.

Sehr viel angewandt wird das Serum in Frankreich von den Tierärzten, nachdem Nocard gezeigt hatte, daß bei Tausenden von Tieren die Schutzimpfung einen völligen Schutz herbeiführte, wenn man es vor Operationen gab, denen erfahrungsgemäß sehr häufig Starrkrampf folgte. Vor Operationen unter ungünstigen Verhältnissen ist also die Schutzimpfung sehr zu empfehlen. Da es sich für Pferde um ein arteigenes Serum handelt, so hält der Schutz bei ihnen über Monate an.

Für die vorzügliche Brauchbarkeit beim Menschen spricht, abgesehen von den vielen Einzelfällen, die Beobachtung an der Prager geburtshilflichen Klinik mit der Sprache des Rechenmeisters. Dort herrschte 1897—1898 eine durch keinerlei Entkeimungsmaßnahmen zu bekämpfende Starrkrampfseuche. Mit der grundsätzlichen Einführung der Schutzimpfung verschwand der Tetanus, während er beim Aussetzen wieder auftrat.

Da der Starrkrampferreger zur Hervorbringung des Giftes mehrerer Tage bedarf, und das Gift erst nach einer Vorbereitungszeit wirkt, so braucht man beispielsweise im Kriege nicht alle Soldaten vor der Schlacht zu impfen, sondern erst nach der Schlacht lediglich die mit verdächtigen Wunden. Man kommt dann immer noch zeitig genug mit seiner Hilfe.

Aus diesem Grunde wird es wahrscheinlich auch entbehrlich sein, für die Schutzimpfung eine Mischung von Gift und Gegengift zu verwenden, wie eine solche für die Diphtherieschutzimpfung eingeführt wurde.

Das alles schrieb ich in beiden Auflagen meines Lehrbuches schon vor dem Kriege. Andere taten Ähnliches. Aber erst während des Krieges wurde die Tetanusschutzimpfung eingeführt. Die Erfolge waren großartig. Tetanus kam seitdem kaum wieder vor, während er im Anfange große Opfer forderte.

Das sind Tatsachen, die für sich sprechen.

Technisches.

Die Empfindlichkeit verschiedener Tierarten für das Gift ist sehr ungleich. Pferde sind sehr empfänglich. Etwas weniger als diese, aber noch sehr stark empfänglich sind Meerschweinchen und weiße Mäuse. Tauben und Hühner dagegen sind sehr wenig empfänglich.

Nun gibt es Tetanusgifte, von denen Bruchteile der tödlichen Mindestmenge (etwa $^1/_5$) die Tiere nicht mehr tetanisch, höchstens überempfindlich machen. Andererseits gibt es Gifte, von denen Bruchteile der tödlichen Mindestmenge noch ausgesprochenen Starrkrampf hervorrufen, den die Tiere aber überstehen. Beispielsweise macht von einem solchen Gifte $^1/_{12}$ der tödlichen Mindestmenge noch krank. Erst wenn man noch kleinere Bruchteile verwendet, kommt man zu einer nicht mehr krankmachenden Menge. Es zeigen also die Gifte einen bedeutenden Unterschied zwischen der Menge, die als Mindestmaß die Tiere tötet, und der Menge, die die Tiere ohne alle Krankheitserscheinungen läßt. Der Unterschied zwischen beiden gibt die Empfindlichkeitsbreite eines Tieres gegenüber einem bestimmten Gifte an.

Auch hier können wir wie beim Diphtheriegift direkten und indirekten Giftwert unterscheiden.

Bei frisch gewonnenen Giften ist der direkte Giftwert meist gleich dem indirekten. Bei längerem Aufbewahren unter Toluol nimmt oft der direkte Giftwert ab, während der indirekte erhalten bleibt. Derartige Gifte behalten aber nicht nur ihren Wert für die Antitoxingewinnung, sondern sind dafür noch geeigneter als die ursprünglichen Gleichgifte.

Derartig veränderte Gifte nennt Behring abgeschwächte Gifte. Er sieht die Abschwächung an als einen andersartigen Zustand des ursprünglichen Giftmoleküls. Demnach würde dem ursprünglichen Giftmolekül dadurch, daß es ein abgeschwächtes wird, „weder etwas Materielles weggenommen, noch hinzugefügt. Aber es erleidet eine Verlangsamung seiner Reaktionsgeschwindigkeit, so daß der Neutralisierungsvorgang beim Zusammentreffen des Giftes mit seinem Antikörper längere Zeit in Anspruch nimmt".

Eine derartige Abschwächung der Gifte kann man auch künstlich beschleunigen durch Jodtrichlorid und durch Berührungswirkung mancher Metalle.

Die Bestimmung der Giftwerte geschieht nach ähnlichen Grundsätzen wie bei der Diphtherie an weißen Mäusen. Ebenso die Bestimmung des

Antitoxins. Neuerdings hat man auch ein Verfahren angegeben, wo die Einwirkung des Tetanusserums auf Strychnin bestimmt und dadurch sein Wert bemessen wird. Es zeigte sich nämlich zwischen Strychnin und Tetanusantitoxin eine ausgesprochene Gegenwirkung.

Die Sicherheit der Antitoxinbestimmung hat Behring dazu veranlaßt, diese zur Grundlage einer Blutmengebestimmung zu machen. Für viele Krankheiten ist es wichtig, nicht nur die verhältnismäßige Veränderung des Blutbildes, sondern auch die wirkliche Blutmenge zu erkennen. Spritzt man nun einem Menschen eine bestimmte Menge Tetanusserum in die Blutbahn und untersucht nach bestimmter Zeit, nachdem sich das Antitoxin in der Blutflüssigkeit gleichmäßig verteilt hat, wieviel Antitoxin in einer bestimmten Blutmenge des Menschen vorhanden ist, so kann man berechnen, auf wieviel Blutflüssigkeit sich das eingespritzte Antitoxin verteilt hat, mithin wieviel Blutflüssigkeit im Körper vorhanden ist. Die Ausführung ist aber so umständlich, daß das Verfahren kaum für die Klinik, geschweige denn für die Praxis Bedeutung hat.

Botulismus.

Der Bac. botulinus wächst wie der Tetanusbazillus anaerob; das Gift bildet er am besten bei Zimmertemperatur (alkal. Schweinefleischbrühe mit Glukose, Kochsalz und Pepton je 1 %).

Das Gift verursacht die Fleisch- und Wurstvergiftung. Es ist noch leichter zersetzbar als das Tetanusgift, besonders durch Luft und Licht, ebenso durch Hitze. Eintrocknung schützt es. Es riecht unangenehm ranzig und ist wie das Tetanustoxin ein furchtbares Gift.

Während ein so starkes Gift wie das Tetanusgift durch den Mund genommen ganz unwirksam ist, führt das Botulismusgift auch bei Aufnahme durch den Magendarmkanal zu ebenso tödlichem Ausgange wie bei andersartiger Einverleibung. Es bleibt durch die Magendarmfermente ganz unbeeinflußt.

Das Vergiftungsbild ist: Lähmung der Augenmuskeln, Veränderung der Speichelabsonderung, Stimmlosigkeit, Eßunlust, Verstopfung, Urinzurückhaltung, Herzstörungen.

Bei Tieren macht es am Nervensystem Veränderungen (Zerfall der großen Vorderhornzellen).

Man hat auch gegen dieses Gift ein antitoxisches Serum gewonnen, das für das Tier im Mischungsversuche Gift zu binden vermag. Es zeigt dabei aber einen bedeutenden Unterschied gegenüber dem Diphtherie- und Tetanusserum: die Entgiftung des Toxins erfolgt sehr langsam. Auch wirkt es im Tierversuche

in längst nicht so kleinen Mengen. Auch vorbeugend kann es unter Umständen wirken.

Ob es deshalb möglich sein wird, durch ein solches antitoxisches Serum erkrankte Menschen zu heilen, muß dahingestellt bleiben. Da der menschliche Botulismus wohl eine reine Gifterkrankung ist, so müßte eine antitoxische Therapie jedenfalls versucht werden. Das bisher erzeugte Antitoxin (Institut für Infektionskrankheiten in Berlin) führt schwerlich zum Ziele. Ob sich einem antitoxischen Heilverfahren beim Menschen ähnliche Schwierigkeiten entgegenstellen wie der Starrkrampfheilung, muß abgewartet werden. Für die Schwierigkeiten gilt zudem alles, was schon bei den andern beiden Toxinen gesagt wurde.

Dysenterie.

Die Bazillen-Dysenterie wird durch verschiedene Kleinwesen hervorgerufen: den Bazillus Shiga und die Bazillen der Kolitisgruppe. Von dem Bazillus Shiga hat man bisher ein Gift darstellen können; von den anderen nicht.

Das Gift wird aus gut alkalischen Bouillonkulturen in ähnlicher Weise wie das Diphtherie- und Tetanusgift gewonnen. Die Alkaleszenz kann man beispielsweise dadurch erreichen, daß man zur neutralen Bouillon (Lackmus) 3 % Soda hinzusetzt. Conradi hat das Toxin zuerst nachgewiesen. Auch aus Bazillen ist es auszuziehen. Kraus und Dörr, Schottelius haben darüber gearbeitet.

Das Toxin unterscheidet sich von den eben beschriebenen Bakterientoxinen durch seine größere Haltbarkeit. Seine Wirkung ist an Sicherheit und Schärfe keineswegs mit diesen zu vergleichen. So wirkt es unter die Haut oder in den Bauch eingespritzt nur schwach, durch den Mund gegeben gar nicht. Bei der Einspritzung in die Blutbahn dagegen ist die Wirkung einigermaßen gut zu ersehen. Am besten eignen sich Kaninchen. Meerschweinchen, Hühner und Tauben sind unempfänglich.

In die Blutbahn gespritzt, kann das Gift bei Kaninchen ähnliche Erscheinungen hervorrufen, wie sie bei menschlicher Dysenterie vorkommen, d. h. hämorrhagische Entzündungen (die sich meistens auf den Blinddarm beschränken). Außerdem treten Paresen und Paralysen der hinteren Gliedmaßen auf. —

Das Serum kann am besten von Pferden, auch von Ziegen gewonnen werden. Wenn die Auffassung richtig ist, daß die Dysenterie eine ähnliche Gifterkrankung sei wie die Diphtherie, mit dem Unterschiede, daß die Bakterienansiedelungsstätte der Dickdarm ist, so ist es nur folgerichtig, die Krankheit durch ein rein antitoxisches Serum zu bekämpfen. Ein Serum, das bakterienauflösende Eigenschaften hat, würde auch kaum an die Bakterien herankommen. Man wird deshalb die Pferde mit dem Toxin behandeln. Auf diese Weise gelingt es, ein antitoxinhaltiges Serum zu gewinnen.

Dieses Serum kann man in ähnlicher Weise prüfen, wie das Diphtherieserum. Man kann also seine Entgiftungsfähigkeit im Mischungsversuche feststellen. Oder man kann zur Feststellung des Schutzwertes dem Tiere zuerst Antitoxin und dann Gift, oder zur Feststellung des Heilwertes umgekehrt Toxin und dann Antitoxin einspritzen (vgl. französisches Verfahren zur Auswertung des Diphtherieserums). Die Ausschläge der drei Verfahren gehen nicht miteinander Hand in Hand. Im Körper erfolgt die Entgiftung viel langsamer als im Glase.

Das Serum (Höchst) ist in der Praxis geprüft worden, und die Prüfung hat scheinbar gute Ergebnisse gehabt. Amerikanische Untersucher verglichen seine Heilwirkung sogar mit der des Diphtherieserums. Man gibt nach der Schwere des Falles 20 bis 100 ccm. Beim Tier ist es, unter die Haut gespritzt, unwirksam.

Es lag auf der Hand, das Serum auch als Schutzmittel zu verwerten. Eine Schutzimpfung kann in Kriegszeiten, wo die Dysenterie oft große Opfer fordert, sehr wichtig sein. Einstweilen liegen indessen noch zu wenig Tatsachen vor, aus denen sich Schlüsse ziehen lassen, zumal was die Dauer des Krankheitsschutzes betrifft. Scheinbar kommt man mit 5—10 ccm aus. Vielleicht würde durch die Serumschutzimpfung eine aktive Immunisierung überflüssig.

Eine solche aktive Immunisierung (durch abgetötete Krankheitserreger) macht nämlich sehr starke örtliche Reizerscheinungen. Man hat deshalb versucht, die Bazillen zugleich mit Serum einzuspritzen, wodurch man die Reizerscheinungen vermieden haben will. In großem Stile ist eine derartige Schutzimpfung von Japan durchgeführt worden. — Indessen besaß man damals noch nicht die neueren guten antitoxischen Sera. Wenn die Dysenterie wirklich eine durch Toxine hervorgerufene Krankheit ist, dann wird man in ihrer Bekämpfung auch hauptsächlich

mit dem Antitoxin zu rechnen haben. Und da dieses durch die Einspritzung abgetöteter Bazillen in unzulänglicher Weise erzeugt wird, wird von einer aktiven Immunisierung durch abgetötete Bazillen kein bedeutender Erfolg zu erwarten sein.

Vielleicht wird es zweckmäßig sein, anstatt der Mischung Bakterien + Serum eine solche von Gift + Serum, ähnlich wie bei der Diphtherie, zur Schutzimpfung zu verwenden.

Man hat außerdem noch Sera hergestellt, die zugleich gegen das Gift wie gegen den Erreger gerichtet sind. Aber die Teilwirkung auf die Erreger ist sehr zweifelhaft. Wie soll auch das Serum an die Erreger heran? Diese Sera sind im Meerschweinversuch gegen virulente Dysenteriebazillen geprüft fraglos wirksam. Für den Menschen aber gelten alle die Einwände, die wir schon vorher machten. Ein solches Serum soll die Sterblichkeit zwar auf $^1/_3$ herabsetzen (nach Vailler und Zopter sogar noch weiter). Aber auch hier fehlen die Kontrollen mit normalem Pferdeserum, so daß wir unser Urteil für den Menschen in der Schwebe lassen müssen.

Dies alles gilt nur für den Baz. Shiga. In anderem Zusammenhange wird noch einmal auf die Ruhr eingegangen werden müssen.

Gasbazillen.

Hierhin gehören

Rauschbrand,
Malignes Ödem,
Gasbrand.

Alle drei Erreger wachsen ohne Sauerstoff. Rauschbrand ist bisher mit Sicherheit nur für Tiere gefährlich gefunden worden. Über die beiden anderen Krankheiten ist im Kriege viel veröffentlicht worden, nicht zum Vorteil des Ansehens der Bakteriologie. Es sind ganz außergewöhnlich grobe Irrtümer zutage gefördert worden. Eine gründliche wissenschaftliche Auseinandersetzung wurde dadurch vereitelt, daß schließlich die Veröffentlichungen über Gasbrand verboten wurden. Die Wissenschaft muß den Streit fraglos dahin entscheiden, daß Fraenkel recht hat.

Beim Meerschwein macht der Fraenkel-Welchsche Gasbrandbazillus blutig-seröse Ausschwitzungen mit Gasentwicklung; der Ödembazillus macht nur Ödem, kein Gas. Beim Menschen macht

der Fraenkel-Welchsche Gasbrandbazillus nur Gasbrand; der Ödembazillus dagegen kann sowohl Ödem als auch Gasbrand hervorrufen.

Die Arten unterscheiden sich durch die Giftbildung. Rauschbrand- und Ödembazillen bilden ein Gift; der Gasbrandbazillus nicht. Ob es sich bei den andern um ein wirkliches Toxin handelt, ist noch fraglich.

Gegen das Rauschbrandgift ist ein Antitoxin gewonnen, das als Schutz- und Heilmittel brauchbar sein soll (Grasberger und Schattenfroh). Die hiermit gemachten Erfahrungen sind ganz außerordentlich wichtig, wenn man sie im großen Zusammenhange sieht. Grasberger und Schattenfroh haben die Verhältnisse sehr klar geschildert. Es gelang ihnen, durch Zusatz gärfähiger Stoffe zur Bouillon ein sehr starkes Toxin (für Meerschweinchen) zu gewinnen. Ebenso gelang es, mit diesem Toxin von Rindern ein sehr starkes Antitoxin zu erhalten. 1 ccm Serum entgiftet das 30—40000fache der tödlichen Mindestmenge. Mit einem entgifteten Gemisch von Toxin und Antitoxin lassen sich Schafe und Rinder nun sehr wohl gegen das künstliche Gift (Glasgift) immunisieren. Sie sind glasgiftfest, aber nicht körpergiftfest! Denn nimmt man nur einen Bruchteil von Rauschbrandsaft eines rauschbrandtoten Tieres, so erliegen sie ebenso schnell oder noch schneller, als die Kontrolltiere. Trotzdem haben sie noch beim Tode eine Menge Antitoxin (gegen das Glasgift) im Blute! Also das Glasgiftantitoxin wirkt nur gegen das Glastoxin, nicht gegen das Körpertoxin. Das ist hier besonders wichtig, weil es sich um die gleichen Tierarten handelt, so daß mit unbedingter Sicherheit folgender Schluß gezogen werden kann: Es steht außer Frage, daß ein sehr starkes Toxin des Rauschbrandes durch ein sehr hochwertiges Antitoxin entgiftet werden kann, daß es also ein Antitoxin gibt. Aber dieses künstliche Glastoxin ist völlig verschieden von dem Toxin, das der Rauschbrandbazillus im Körper bildet.

Diese Untersuchungen haben Paradigmawert und können viele Erfahrungen bei anderen Krankheiten erklären. Diphtherie[1])!

Auch hier liegt es besonders nahe, daran zu denken, daß das

[1]) Nimmt man statt des Glastoxins Saft von Rauschbrandfleisch, so erhält man ein schutzkräftiges Serum (Kitt) gegen virulenten Saft von Rauschbrandfleisch. Und nimmt man Serum (durch Rauchbrandbazillen gewonnen) plus Bazillen, so kann man gegen virulente Bazillen im Impfversuch schützen. Das spricht alles für die gegebene Auffassung.

Körpertoxin eben deswegen anders ist, weil es aus einer Verbindung eines Erregerbestandteiles mit einem Körperbestandteil hervorgeht.

Auch gegen die Ödembazillen will man neuerdings Antitoxin gewonnen haben (Klose). Das Glasgift des Ödembazillus soll übrigens durch Rauschbrandantitoxin entgiftet werden können. Also enge Verwandtschaft beider Arten, die sonst rein bakteriologisch streng voneinander geschieden werden können.

Dieses Serum sollte das Allheilmittel gegen Gasbrand werden. Der Gasbrand wird aber allermeist durch den Gasbrandbazillus erregt, der kein Toxin bildet. Außerdem ist es nur ein reines Glasgiftantitoxin und natürlich ebensowenig gegen das Körpertoxin gerichtet wie das Rauschbrandantitoxin. Tatsächlich erweist sich denn auch das Serum gegen Gasbrand völlig wirkungslos.

Schlangengifte.

Wir verlassen die Bakteriengifte und werfen noch einen kurzen Blick auf die tierischen Gifte, von denen uns besonders die Schlangengifte interessieren, um deren Erforschung sich Calmette, dann Flexner und Noguchi verdient gemacht haben.

Die Schlangengifte enthalten zwei Arten von Giften. Das eine wirkt auf die Bestandteile des Nervensystems und wird Neurotoxin genannt. Das andere wirkt, unter die Haut gebracht, an Ort und Stelle nekrotisierend; wenn es in die Blutbahn gelangt, ruft es Gerinnungserscheinungen hervor (Hämorrhagin).

Das erste dieser Gifte ist sehr hitzebeständig; das zweite wird bei 75^0 zerstört.

Die Schlangen aus der Gruppe der Colubriden (Kobra) enthalten wesentlich das Neurotoxin, die Viperiden (Klapperschlange, Kreuzotter) besitzen dagegen fast nur Hämorrhagin.

Der Biß der Kobra tötet in wenigen Stunden (Steifheit, Coma); das Viperidengift wirkt meist langsamer (örtliche schmerzhafte Schwellung, Krämpfe, Blutungen).

Diese beiden Giftarten sind die echten Toxine des Schlangengiftes. Doch enthält das Schlangengift noch andere wirksame Stoffe, von denen vor allem die zellösenden wichtig geworden sind. Unter diesen hat wiederum der Stoff, der sich gegen rote Blutkörperchen richtet und diese auflöst, für die Wissenschaft Bedeutung erlangt. Ein Zusammengehen der Wirkung des Neurotoxins und des blutkörperchenlösenden Stoffes besteht nicht (vgl. Tetanusgift). Darüber später (s. Hämolyse).

Gegen die Schlangengifte läßt sich in ähnlicher Weise ein Antitoxin gewinnen, wie gegen Diphtherie- und Tetanusgift. Man kann auch hierfür wieder Pferde nehmen. Die ersten Einspritzungen müssen mit einem abgeschwächten Gifte vorgenommen werden. Calmette benutzte dazu eine 1%ige Lösung von Kalziumhypochlorid, mit der kleine Giftmengen zu gleichen Teilen gemischt werden. Später steigt man allmählich unter Weglassung des Kalziumhypochlorids, und bringt das Tier allmählich dazu, das Hundertfache der tödlichen Mindestmenge und noch mehr zu vertragen.

Die Immunisierung ist nicht leicht. Das Serum der so behandelten Tiere besitzt starke antitoxische Eigenschaften. Diese können wiederum genau geprüft werden, indem man beispielsweise einem Kaninchen in die Vene des rechten Ohres 2 ccm Serum und in die Vene des linken Ohres 0,001 g Gift einspritzt. Das Tier bleibt am Leben, während das Kontrolltier ohne Serum in 30 Minuten stirbt.

Da das Nervengift (Neurotoxin) hauptsächlich die Ursache der Schlangengiftwirkung ist, so kommt es darauf an, möglichst ein Serum zu gewinnen, das gegen dieses Teilgift gerichtet ist. Da Kobragift fast rein neurotoxisch wirkt, so eignet es sich besonders für die Vorbehandlung der Tiere, und das um so mehr, als die Neurotoxine aller Giftschlangen gleichartig zu sein scheinen.

Ein Serum, das durch Immunisierung mit Kobragift gewonnen ist, richtet sich also gegen alle Schlangengifte, die durch das Nervengift wirken. Es richtet sich aber nicht gegen das Gerinnungsgift (Hämorrhagin). Man wird also für Länder, wo Schlangengifte mit Hämorrhaginwirkung in Frage kommen, Tiere zuerst mit Kobragift und dann mit Hämorrhagingift behandeln, so daß man in einem Serum antitoxische Kräfte gegen beide Giftwirkungen hat. Ein solches Serum nennt man polyvalentes Serum.

Die Schlangengiftsera können beim Menschen wiederum zu Schutz- und Heilzwecken benutzt werden. Für die Schutzwirkung sollen kleine Serummengen genügen. Für die Heilwirkung werden Mengen von 10—20 ccm angegeben.

Die möglichst frühe Einspritzung nach dem Bisse ist natürlich hier ganz besonders geboten, da die Schlangengifte sehr rasch wirken. Hunde konnten noch vor dem Tode bewahrt werden, wenn ihnen das Serum drei Stunden nach der Gifteinspritzung

verabreicht wurde; bei späterer Einspritzung war eine Rettung unmöglich.

Die Anwendung der Schlangensera ist dadurch natürlich sehr beschränkt. Jedenfalls ist aber der bedeutsame Beweis erbracht, daß eine Beeinflussung der so gefürchteten Schlangenbißvergiftung möglich ist, und das Serum hat sich auch schon in verschiedenen Ländern gut bewährt. Es wird im Institut Pasteur in Lille hergestellt. —

Auch andere Tiere bilden reine Toxine, die alle neben anderen ein Blutgift enthalten, so Kröten, Spinnen, Bienen.

Die selbsterworbene Immunität gegen Bienengift ist in Imkerkreisen wohl bekannt. Es gibt Imker, die eine fast völlige Immunität erreichen. Sie können sich von hundert Bienen auf einmal stechen lassen, ohne die bekannten Sticherscheinungen zu bekommen. Dagegen gibt es auch Imker, die niemals eine wirkliche Immunität erlangen. Offenbar liegt das an dem Einzelnen und an dem Zufall. Zufall insofern, als es sich ja immer nur um unwillkürliche Immunisierungen handelt, wobei es darauf ankommt, daß das erste Gift, das in den Körper dringt, gerade günstige Mengen für die Immunisierung enthielt, und daß die wiederholte unwillkürliche Giftimpfung in günstigen Zwischenräumen vor sich geht. Die Immunität, geknüpft an arteigene Kräfte, besteht dann zeitlebens.

Übergang von Antitoxin auf das Kind.

Ist die antitoxische Immunität den Nachkommen vererbbar?

Daß eine solche erworbene Immunität vom Vater her vererbbar wäre, konnte bisher noch nicht bewiesen werden. Ebensowenig kann die Mutter die Immunität vererben, wenn wir „Vererbung“ als Übertragung einer „Anlage“ nehmen. Dagegen kann das Kind wohl von seiner Mutter her die antitoxischen Eigenschaften übertragen bekommen, aber nicht als Vererbung, sondern als Erwerbung.

Bei wohlerhaltener, normaler Plazenta ist der Übertritt der mütterlichen Antitoxine auf das Kind nicht möglich. Das Kind einer antitoxinführenden Mutter wird also gewöhnlich antitoxinfrei geboren.

Der Übergang antitoxischer Eigenschaften von Mutter auf Kind erfolgt somit meistens erst nach dem Austritte des Kindes aus dem Mutterleibe, und zwar durch das Saugen. Es führt uns das zur Milch und ihren Beziehungen zur Immunität.

Diese Beziehungen sind äußerst rätselhaft in ihrem Wesen, aber doch klar in ihrer Erscheinung.

Die im Blutserum der Mutter vorhandenen antitoxischen Kräfte gehen in die Milch der Mutter über, wenn auch in geringerer Menge, als sie im Serum vorhanden sind.

Aus der Muttermilch gelangen die antitoxischen Kräfte in das Blut des saugenden Neugeborenen. Das erscheint auf den ersten Blick verwunderlich, wenn man folgendes bedenkt: Bisher hat man die Antitoxine nur an die Proteine geknüpft gefunden. Werden die Proteine abgebaut, so werden auch die Immunkräfte vernichtet. Nun werden ja aber im Magendarmkanal des Neugeborenen die Milchproteine abgebaut. Und trotzdem gehen die Antitoxine der Milch in das Blut des Neugeborenen über!

Ehrlich war der erste, der in sehr schönen Versuchen die Übertragung von Antitoxin durch die Muttermilch nachwies. Später zeigte Römer, daß der Magendarmkanal Neugeborener Antitoxin durchläßt, während der von Älteren und Erwachsenen dies nicht tut.

Er zeigte dann weiter mit Much, daß ein großer Unterschied in der Antitoxinaufnahme in folgender Richtung besteht: Einesteils wurden die Muttertiere mit fremdem Antitoxin passiv immunisiert; andernteils wurden sie nicht immunisiert, nur das fremde antitoxische Serum wurde ihrer (normalen) Milch erst in der Flasche zugesetzt. Dann war der Antitoxinübergang im ersten Falle viel größer als im zweiten. Ich habe dann diese Ergebnisse auch am Menschen gewinnen können.

Bisher war artfremdes Antitoxin benutzt worden (Mütter: Kühe, Frauen; Serum: Pferd). Römer stellte dann aber auch noch Unterschiede fest bei der Verfütterung von arteigenem Antitoxin, je nachdem es an Milcheiweiß oder Serumeiweiß gebunden ist. Ist das Antitoxin an arteigenes Milcheiweiß gebunden, so wird es in weit größerer Menge von Neugeborenen aufgenommen, als wenn es an arteigenes Serum gebunden ist.

Das eröffnet einen Blick in große Geheimnisse.

Wohl hatte man allmählich auf anderem Wege den Vorzug der Rohmilch vor der sterilisierten schätzen lernen, weil die Rohmilch nicht der ursprünglichen, sozusagen lebendigen Eigen-

schaften beraubt wird. Aber auch zwischen Rohmilch und Rohmilch ist ein Unterschied, je nachdem sie artfremd oder Muttermilch ist. Nicht zum wenigsten wegen der Immunkräfte. Und dabei wurden bisher nur die abgestimmten Immunkräfte betrachtet: die unabgestimmten sind aber für das Kind sicherlich noch viel wichtiger. Und auch diese werden natürlich übertragen, wie jüngst Untersuchungen an meinem Institute lehrten.

Hier ist noch viel einzusehen. Praktisch steht der Vorzug der Rohmilch fest. Von aller Rohmilch ist die Muttermilch wieder die beste. Die Immunbiologie gibt den Weg zu Erkenntnis und Verbesserung, wenn man noch tiefer in die erstaunlichen Fähigkeiten der Brustdrüse eindringt.

Erklärungen.

Außer den beschriebenen Toxinen hat man auch noch von anderen Krankheitserregern Gifte künstlich dargestellt (Cholera, Typhus, Paratyphus). Doch haben diese künstlich gewonnenen Gifte bisher keine Bedeutung erlangt; die mit ihnen hergestellten antitoxischen Sera können weder ausreichende Schutz- noch Heilwirkung entfalten. Diese künstlich gewonnenen Gifte entsprechen gar nicht den Stoffen, wodurch die Erreger im Tierkörper wirken. Während man durch ein antitoxisches Diphtherieserum ein Tier nicht nur gegen eine Ansteckung mit Toxin, sondern auch gegen eine solche mit lebenden Keimen schützen kann, ist ein Schutz gegen Cholera usw. durch reinantitoxisches Serum nicht möglich.

Die echten Toxine sind dadurch gekennzeichnet:

1. Sie werden von den Erregern abgesondert.
2. Sie gebrauchen, um zur Wirkung zu kommen, einer Vorbereitungszeit (Inkubation) im Gegensatz zu den übrigen Giften.
3. Sie sind schwer dialysierbar.
4. Gegen sie lassen sich im Tierkörper abgestimmte Gegengifte (Antitoxine) erzeugen, durch die ihre Giftwirkung aufgehoben wird. Sie sind also Antigene. Das ist ihr wichtigstes Merkmal.

5. Die Gegengifte machen unmittelbar die Gifte unschädlich, mittelbar oft auch die lebenden Erreger. Das ist gleichzeitig der beste Beweis dafür, daß die Erreger durch Gifte wirken.
6. Die Gifte scheinen nicht allgemeine, sondern auf besondere Zellen gerichtete, abgestimmte Zellgifte zu sein. Und nur gegen solche Gifte scheint der Körper Gegengifte hervorbringen zu können.

Trotz einer großen Zahl zum Teil geistreicher Erklärungsversuche fragen wir noch immer, ohne befriedigende Antwort zu bekommen: Wie entsteht durch Gifteinspritzung das Gegengift? Und wie entgiftet das Gegengift?

Was das Toxin selbst betrifft, so braucht in diesem Zusammenhange nicht erörtert zu werden, ob es ein Fettkörper ist, wie die neuesten englisch-amerikanischen Forschungen dartun, ebensowenig braucht auf das Antitoxin als Fettantikörper hier eingegangen zu werden. Denn auch dadurch ist nichts erklärt. Einzugehen dagegen ist auf die Frage, ob die künstlichen Toxine einheitlich sind. Ehrlich nahm zwei Gruppen an (haptophore und toxophore): die eine soll die Bindung an die Zellen, die andere die Giftwirkung bewerkstelligen. Die giftige Gruppe soll empfindlicher sein gegen Einflüsse wie Wärme oder Zeit. Bei längerem Stehen bildet sich ein abgeschwächtes Gift (Toxoid), das nur noch die erste Gruppe enthält, aber noch ebensogut Antitoxin erzeugt. Ferner soll die Diphtheriebouillon noch ein besonderes Gift (Toxon) enthalten, das die Spätlähmungen machen soll. Nach Behring handelt es sich um einfache Abschwächungen und Zustandsänderungen. Eigentümlich ist, daß das Toxin durch Salzsäure seiner Fähigkeit, Antitoxin zu binden, beraubt werden kann, daß aber diese Modifikation durch Wiederherstellung der neutralen Reaktion reversibel ist (Morgenroth und Doerr).

Es ist auch festgestellt, daß die Abschwächung des Giftes nicht zu weit gehen darf, wenn man mit ihm noch Antitoxin erzeugen will. Es muß also noch Reizkraft besitzen. Dagegen braucht dieser Reiz nur gering zu sein. Bei hochempfindlichen Tieren kann man auch mit hunderttausendfachen Verdünnungen des Toxins Antitoxin erzeugen.

Über die Gegengiftbildung hat Ehrlich seine große Hypothese aufgestellt, die sich dahin zusammenfassen läßt: „Dieselbe Substanz im lebenden Körper, die in der Zelle gelegen, Voraus-

setzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet." Danach nähmen wir an, daß das Gift auf Zellen so einwirkt, daß ein in den Zellen vorhandener, das Gift bindender Stoff sich mit dem Gift in der Zelle vereinigt und dadurch den Zelltod herbeiführt. Wird aber dieser giftbindende Bestandteil des Zellinnern in die Blutflüssigkeit abgesondert, so wird er zum Schutz- und Heilmittel, weil alsdann das Gift, das ein Zellgift ist, an ihn gebunden wird und nicht an die Zelle herankommt.

Diese Erklärung ist rein chemisch. Danach wären also die abgestimmten Antitoxine gewöhnlicherweise in den Zellen vorhandene Stoffe, die durch den Reiz im Überschuß gesteigert und ins Blut abgegeben werden. Ist der Reiz zu groß, tritt Zelltod ein. Demnach müßten nur reizbare Tiere vergiftet werden und Antitoxin bilden können. Dem ist aber nicht so. Es gibt zwar Tiere, die unempfänglich gegen Toxin und unfähig zur Antitoxinbildung sind; andere dagegen bilden Antitoxin, trotzdem sie giftunempfindlich sind (Schildkröte — Alligator gegen Tetanustoxin). Diese Anschauung der schon vorgebildeten abgestimmten Antikörper konnte nur zu einer Zeit entstehen, wo die pathologische Biologie ganz unter der Vorstellung der Abgestimmtheit stand. Nein. Auch gewöhnliche Zell- und Blutkraftsysteme können in gewissen Grenzen den fremden Toxinreiz beantworten, sogar einfache Kolloide können das Toxin abschwächen. Das ist also unspezifisch. Spezifisch wird die Antwort erst bei besonderer Einstellung des Systems auf den wiederholten Reiz durch ähnliche, aber besonders eingestellte, besonders gerichtete Zell- und Kraftsysteme. Hier haben wir die Verbindung mit den übrigen Abwehrkräften, die ja auch von Zellen stammen (s. später). Der besondere Reiz erregt hier besondere Antwort.

Ebensowenig läßt sich Sicheres über die Entgiftung sagen, über die Art und Weise, wie das Gift durch das Gegengift entgiftet wird. Die mehr chemische Auffassung hat in der Seitenkettenhypothese Ehrlichs einen Ausdruck gefunden. Bindung des Toxins durch passende Rezeptoren wie Säure + Alkali = Salz. Dieser gegenüber glaubte Arrhenius zeigen zu können, daß es sich um unvollkommene Bindungen handelt und um Gleichgewichte, die von der Konzentration abhängig sind und eine große Ähnlichkeit besitzen mit denen, die zwischen schwachen Säuren und Basen bestehen. Behring neigt zu einer mehr physikalischen Auffassung, selbst zugebend, daß auch seine Theorie unsicher ist.

Ich selbst habe mit Bilz und Siebert versucht, die Entgiftung mit Hilfe einer Adsorptionstheorie zu erklären, ohne mir einzubilden, daß wir dadurch der Wirklichkeit nahe gekommen sind.

Versuche mit Schlangengift hatten es manchen Forschern (Calmette) wahrscheinlich gemacht, daß die Verbindung Toxin + Antitoxin Eigenschaften besitzt, die verschieden sind von den Eigenschaften des Toxins und Antitoxins allein. Weiterhin zeigte man, daß diese Verbindung Toxin + Antitoxin dissoziierbar ist (durch Hitze, Salzsäure). Aber auch dem ist widersprochen worden.

Manche Forscher haben ihre Hauptarbeitskraft immer wieder der Frage zugewendet, ob die Verbindung Toxin + Antitoxin reversibel sei oder nicht. Die Lösung aller dieser Fragen ist rein wissenschaftlich interessant genug, doch wird sie uns in den praktischen Erfolgen kaum weiterbringen. Und — die Erscheinung als solche ist letzten Endes wichtiger als ihre Erklärung. Begreifen ist wesentlicher als Erklären.

Jedenfalls wird das Gift durch das Antitoxin im Reagenzglas nicht als solches zerstört, etwa abgebaut, sondern kann gegebenenfalls aus der entgifteten Verbindung wiedergewonnen werden. Längere Einwirkung entgiftet vollkommener als kürzere. Die doppelte Menge Antitoxin entgiftet gewöhnlich die doppelte Toxinmenge (Gesetz der Multipla).

Doch dies alles gilt nur für das Glastoxin und seine Bindung im Glase. Aber schließlich können wir nur hierfür überhaupt chemisch-physikalische Erklärungsversuche machen. Und da sind offenbar die der Kolloidchemie die besten. Dafür spricht die Reversibilität, der Einfluß der Zeit (kleine Antikörpermengen wirken bei verlängerter Zeit wie große), die Beobachtung eines Optimums: D. h. die bestimmten Mengenverhältnisse der einzelnen Bestandteile haben einen Einfluß auf die Bindungsverhältnisse. Dafür spricht auch die Abschwächung des Giftes durch gewisse Kolloide. Dafür spricht ferner die stärkere Wirkung des Antitoxins bei fraktioniertem Zusatz, d. h. nur wenn die entgiftende Antitoxinmenge auf einmal der Toxinmenge zugefügt wird, erfolgt die Bindung nach dem Gesetz der Multipla; bei fraktioniertem Zusatz (etwa zuerst $1/_5$, dann wieder, usw.) gibt es eine ganz andere Reaktion, indem die Toxinwirkung viel geringer wird.

Für den Körper würde man etwa mit Landsteiner und Traube allgemein gefaßt sagen können:

Kolloide können sich schon in Lösungen zu größeren Zusammenhängen vereinigen („aggregieren“), was nur mikroskopisch sichtbar zu sein braucht. Je größer diese Aggregierung, um so weniger wirkt der Stoff auf die Umgebung, und um so leichter wird er ausgeschieden. Auch Bakteriengifte sind kolloidal. Je mehr sie aggregiert werden, um so weniger giftig werden sie. Sie wirken auf die kolloidale Umgebung (Körperzellen und Flüssigkeit) ein, indem sie sie unter teilweiser Absorption physikalisch verändern. Blutgifte sind daher auch ganz allgemein Kolloidgifte. Bei den rein chemischen Vorgängen kommt es gleichmäßig auf beide miteinander reagierenden Stoffe an; bei den physikalischen spielt die chemische Natur erst eine zweite, untergeordnete Rolle. Die Gifte aber wirken physikalisch.

Eine Entgiftung des Toxins durch das Antitoxin würde dadurch zustande kommen, daß die Toxinteilchen durch das Antitoxin aggregiert werden, so daß sie ihrerseits ihre aggregierende Wirkung auf die kolloidale Umgebung einbüßen. Nur Kolloide sind fähig, auch in Lösungen sich zu größeren Zusammenhängen zu vereinigen („aggregieren“); Alkaloide können das nicht. Daher sind auch nur die kolloidalen Stoffe zur Antikörperbildung befähigt. Die chemische Zusammensetzung der Stoffe ist für die Antikörperbildung gleichgültig; allein auf den physikalischen Zustand kommt es an. Die Antikörperbildung ist eine Zustandsänderung in einem kolloidalen System, hervorgerufen durch die von der Gifteinbringung herrührende Störung des Gleichgewichtes.

*   *
*

Traube gibt auch einen guten Erklärungsversuch der Abgestimmtheit.

In einem im Gleichgewichte befindlichen System wirken elektrische Kräfte (Oberflächenkräfte) in gegenseitig abstoßendem Sinne, so daß Aggregationen vermieden werden. Setzt man zu solchem Gleichgewichtssystem einen fremden Stoff hinzu, so tritt Aggregation ein und „für jeden Stoff sind bestimmte Molekularkomplexe (d. h. Zusammenlagerungen von Molekülen) typisch. Das Gleichgewicht wird in bestimmter Weise, die für den Stoff spezifisch ist, geändert“. Dies Gesetz läßt sich ohne weiteres auf den lebenden Körper und die ihn störenden

fremden Stoffe anwenden: Es tritt eine Änderung des Gleichgewichtes ein, die Teilchen verschieben sich. So erklärt es sich, daß sogar artfremdes Eiweiß in fremdem Blute, von dem es wahrscheinlich häufig chemisch nicht verschieden ist, spezifische Gleichgewichtsänderungen hervorruft, eben weil es physikalisch verschieden ist (Zahl seiner Oberflächenkräfte).

Weshalb verändert nun der fremde Stoff die Kolloidteile des Gleichgewichtssystems gerade so, daß diese eine abgestimmte Wirkung entfalten? Viele Kolloide wirken in ganz bestimmter Mengenzusammensetzung und in engen Grenzen aufeinander. Es ist also eine Spezifität der Konzentrationen vorhanden, wozu eine ganz bestimmte Abstimmung der beiderseitigen Elektrizitätsmengen nötig ist. Ebenso wird die Ursache der Abgestimmtheit in der Immunität auf die physikalische Abstimmung der Oberflächenkräfte, die durch den Fremdstoff bewirkt wird, zurückgeführt. Also nicht Affinitätskräfte (Ehrlich), sondern elektrische Kräfte wirken. „Wie eine Stimmgabel durch Resonanz auf eine andere abgestimmt ist, so wirken hier aufeinander abgestimmte Moleküle und Molekülgruppen.“ Der fremde Stoff bringt als Ferment abgestimmte Moleküle hervor. Die Kraftlinien dieser Molekülgruppen stehen zu denen der Fermentoberfläche in solchem Verhältnisse, daß bei geeigneten Mengenverhältnissen (Optimis) Ausflockungen usw. erfolgen, wie bei der Mischung entgegengesetzt geladener Kolloide.

„Ein Ferment ist kein Katalysator im Sinne Ostwalds, wie überhaupt diese unhaltbare Katalysatorentheorie keinen Fortschritt, sondern einen Rückschritt der Wissenschaft herbeigeführt hat. Ein Ferment ist kein Beschleuniger, sondern schafft neue Werte.“ Nicht auf seine chemische Natur kommt es an, sondern auf die Zahl der Kraftlinien an der Oberfläche. So könnten chemisch gleichartige Fermente dennoch auf verschiedene Stoffe wirken.

Wir werden auf diese Auffassungen noch an einigen Orten zurückkommen, nachdem wir noch mehr Immunitätserscheinungen besprochen haben.

Jedenfalls ist dadurch auch der enge Zusammenhang zwischen abgestimmter und unabgestimmter Immunität beleuchtet. Denn es muß auch für die Antitoxine darauf hingewiesen werden, daß schon gewöhnlicherweise im Blute entgiftende Kräfte vor-

handen sind. Diese halten aber bei einem massigen Angriff nicht stand.

Noch eins: Wir lesen und reden immerfort von antitoxischen „Stoffen“ oder „Körpern“ oder „Kräften“ und verstehen darunter jedesmal dasselbe Etwas. Wir müssen uns nur hüten, diese Begriffe als etwas Wirkliches zu nehmen und müssen uns bewußt bleiben, daß alle solche Ausdrücke nur Vermittler der Verständigung sind. Letzten Endes ist ja jeder Stoff ein Kräftesystem.

VII.

Erreger und Zerfallsgift.

Die Lebensäußerungen.

Unendlich mannigfaltig wie die Möglichkeiten der Zelltätigkeit, ihre Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten Reize, die Art ihrer Selbstregulierung ist auch die Art des Reizes selbst. Selbst unter den bekannten Infektionserregern herrscht eine kaum überblickbare Mannigfaltigkeit ihrer Angriffswaffen. Eigentlich müßte jede Krankheit für sich betrachtet werden. Aber wie es unsere Aufgabe ist, bei all den verschiedenen Abwehr- (Heilungs-)komplexen nach einem einheitlichen Grunde zu forschen, so müssen wir auch versuchen, aus all der Verschiedenheit der einzelnen Erreger einen großen allgemeinen, vereinheitlichenden Grundzug zu finden.

Es ist ja selbstverständlich, daß Erreger mit völlig anderer Konstitution im einzelnen völlig anders wirken müssen, völlig andere Kräfte oder einen anderen Kräftekomplex zu ihrer Abwehr erfordern müssen. Man nehme einen Staphylococcus aureus, ein Bacterium coli, eine Syphilisspirochäte, ein Malariaplasmodium und einen Tuberkelbazillus. Der Staphylokokkus ist von allen Erregern der vielseitigste in seinen biologischen Fähigkeiten, er hat leimlösende, fettverseifende, peptonisierende, leukozide, katalytische, nephrotoxische, hämolytische Fähigkeiten und neben allen anderen bildet er eine Thrombokinase, die Plasma gerinnen macht, eine Fähigkeit, die sonst keinem einzigen anderen Erreger zukommt (Much). Und außerdem noch ein Fibrolysin (Kleinschmidt). Daß ihm dies alles ein Sondervermögen im Angriff gibt, ist selbstverständlich, ebenso, daß dieser Sonderreiz einer Sonderantwort bedarf. Anders das träge Bacterium coli und die bewegliche und doch so zähe Syphilisspirochäte. Dann der Malariaerreger, der allein durch sein Leben die lebenswichtigen roten Blutzellen zerstört. Und wieder anders der Tuberkelbazillus mit seinem Panzer von Lipoiden und Fetten, mit seinen eigenartigen Fettsäuren,

was ihn scharf absetzt von anderen Erregern, was ihm seine Hauptwiderstands- und Angriffskraft gibt, und wogegen besondere Waffen geschmiedet werden müssen, die gegen einen anderen Erreger gar nicht in Frage kommen, gegen ihn aber die allerwichtigsten, ja vielleicht die einzig wichtigen sind!

Allein schon durch die Eigenart seiner Zusammensetzung wird also ein lebender Krankheitserreger anders wirken als ein anderer. Denn zu seinem Stoffwechsel und Aufbau bedarf der eine ganz anderer Körperstoffe als der andere. Einfach das Leben des Erregers als solches ist also eine Unbekannte, die bei dem Wechselspiel nachdrücklich auf seiten des Erregers eingestellt werden muß. Man denke an Malaria, Milzbrand.

An diesem Leben hätten wir dann wieder zweierlei zu unterscheiden: die Bedürfnisse, um es zu unterhalten und die besonderen Fähigkeiten. Im allgemeinen dienen die Fähigkeiten eben den Bedürfnissen (Fermente), aber in einem anderen lebenden Körper wird eine Fähigkeit eines Erregers häufig nicht nur in einer Richtung, sondern in mehreren wirken können. Z. B. wird die Fähigkeit, Körperlipoide sich anzueignen, den Körper nicht nur an Lipoiden verarmen, die er gegebenenfalls leicht ersetzen könnte, sondern gleichzeitig schädigende Umlagerungen im Zellkräftesystem bewirken. Andererseits bedarf der Staphylokokkus zu seinem Leben der Kinase sicher nicht. Und doch kann ihm diese merkwürdige Fähigkeit im Körper gewiß zur „Waffe“ werden. Ebenso wie die Bildung des Toxins für die Toxinerreger nicht zur Erhaltung des Lebens unbedingt nötig ist (Kultur), im Körper aber eine furchtbare Waffe werden kann. Auch die Fähigkeit der Erreger „Kapseln“ zu bilden, gehört hierher. Sie können auch ohne dem leben. Aber im Kampfe, im Wechselspiel, d. h. unter ungünstigen Lebensbedingungen entwickeln sie diese Fähigkeit des Selbstschutzes und erlangen dadurch eine Waffe gegen die Kräfte des Körpers.

Man muß wissen, daß die Erreger unter Umständen, die ihnen gefährlich sind, alle möglichen Fähigkeiten entwickeln können. Auch sie sind unter dem Begriff der Selbsterhaltung (der Art) zu betrachten und verfügen über Selbstregulierungs- und Anpassungsfähigkeit. Die schützende Kapsel bildet sich als Anpassung an ungünstige Verhältnisse, als Abwehrmaßregel, als Ergebnis des Wechselspiels zweier Kräfte. Sie bedeutet einen Schutz gegen die Abwehrkräfte des Körpers oder eine Abwehr gegen die Schutzkräfte, wie man will. Der Erreger festigt sich.

Die Kapsel bedeutet eine Art unabgestimmter Immunität des Erregers. Gekapselte Bazillen setzen sich z. B. gegen Aufnahme in Zellen ganz anders zur Wehr als ungekapselte, ebenso gegen die erregerfeindlichen Serumkräfte.

Auch die Aggressine gehören vielleicht hierher. Wir werden sie aber in anderem Zusammenhange besprechen.

Bei längerem Aufenthalt kann er sich noch andere Festigkeiten aneignen, die für seine Anpassungsfähigkeit ein glänzendes Zeugnis ablegen. Er, der betreffende Stamm, kann gefeit, fest werden gegen die agglutinierenden Schutzfähigkeiten des Körpers, eine Fähigkeit, die er vorher nicht besaß. Wir sprechen von Agglutininfestigkeit. Das wäre also eine Art abgestimmter Immunisierung des Bakteriums gegen bestimmte Körperkräfte.

Besonders wichtig und zu wenig beachtet ist die Fähigkeit der Erreger, auch gegen die erregerfeindlichen (bakteriziden) Kräfte gefeit zu werden, gegen sie einen Schutz zu erringen. Schöne Beobachtungen machte zuerst Dieudonné. Er züchtete aus dem Blute zweier Kranker Typhusbazillen. Stamm A wurde von Serum A kaum, dagegen von Serum B stark angegriffen. Umgekehrt wurde Stamm B von Serum A stark, von Serum B dagegen kaum beeinflußt. Das ist also eine außerordentlich feine Einstellung auf die Kräfte des jeweiligen Partners im Wechselspiel. Man findet aber auch größere Reaktionsbreiten, weiter gespannte Immunität der Bakterien, insofern sich frisch aus dem Körper gezüchtete Stämme gegen ein Immunserum, das für Laboratoriumsstämme wirksam ist, gefeit erweisen. Bei künstlicher Fortzüchtung verlieren Bakterien diese „Immunität".

Spirochäten dagegen behalten derartige Festigkeiten länger, auch bei künstlicher Weiterimpfung von Tier zu Tier. Auf diesem Festwerden, dieser Schutzimmunität gegen die Körperkräfte beruht ein Teil der Rückfälle im Krankheitsverlauf.

Ja, auch gegen Chemikalien, wie wir später sehen werden, kann ein Erreger fest werden. So gegen Trypanrot oder Arsen. Wiederum sehen wir also auch hier, daß es das Wechselspiel ist, wodurch ein Erreger seine Eigenart, seine besonderen Fähigkeiten erhält, ja, wodurch er recht eigentlich erst zum Erreger wird! So begegnen wir auch einer Festigkeit gegen das d'Herellsche Lysin, das wir später kennen lernen werden.

In diesem Zusammenhang seien auch die trefflichen Arbeiten von Braun erwähnt. Er zeigte, daß die Antigenkraft der Bakterien

auch durch die Nährbodenbeschaffenheit beeinflußbar ist (nährstoffarme, gifthaltige Nährböden). Auch hier entwickelt der Stamm im Kampf mit widrigen Verhältnissen besondere Fähigkeiten.

Der Stoffwechsel des Erregers selbst und die damit fest oder locker verbundenen Lebensäußerungen und Fähigkeiten des Erregers sind also ein höchst bedeutsames Etwas, was nicht übersehen werden darf, wenn wir eine Infektion verstehen wollen.

Ja, eine Infektion kann nur dann zustande kommen, wenn Möglichkeiten für das Leben der Erreger vorhanden sind. Ein Keim wird zum „Erreger", wenn er in einem anderen lebenswichtigen organischen Getriebe „leben" kann! Natürlich muß man sich das nicht wieder so einfach vorstellen. Neuerdings haben Amerikaner (die Literatur ist mir unzugänglich) und bei uns Adam gezeigt, daß der Säuregrad, die Wasserstoffionenkonzentration der Medien für Wachstum und Lebenstätigkeit der Keime äußerst wichtig ist, und daß die einzelnen Keime ganz verschiedene Optima haben. Auch die Zellfermente haben ihr bestimmtes H-Ionenoptimum. Nun liegt es nahe, daran zu denken, daß eine Verschiebung des Fermentoptimums im Körper gerade ein Optimum für eine vorhandene Keimart darstellt, so daß diese Keime nun anstatt der ausgeschalteten Fermente sich die Nährstoffe aneignen und sich vermehren können (Wirkung der Erkältung!). Diese geistvolle Hypothese ist sicher nicht von der Hand zu weisen. Aber ebenso sicher ist dieser Vorgang nur zum kleinsten Teil Schuld an einer Ansteckung.

Nun fragt es sich, ob neben dem Leben der Erreger, deren Stoffwechsel und Lebensäußerungen in ihrer Mannigfaltigkeit, nicht noch etwas anderes vorhanden ist, was, nicht unmittelbar an das Leben geknüpft, im einzelnen wieder genau so mannigfaltig sein, aber ebenso wieder auf eine allgemeine Formel gebracht werden könnte. Ist das der Fall, so würde damit auch die Brücke geschlagen zu den nicht lebenden Reizen und damit der Bereich der Immunitätswissenschaft gebührend erweitert.

Die Antwort hierauf kann wohl dahin zusammengefaßt werden, daß durch den Zerfall von fremden Stoffen, wozu auch die toten Erreger gehören, Kräfte frei werden, die den Körper schädigen können, Reize neuer und gefährlicher Art. Je nach den zerfallenden Stoffen werden auch die freiwerdenden giftigen Kräfte verschieden sein. Das etwa ist der Sinn der Endotoxinlehre von Pfeiffer.

Endotoxin.

Diese Endotoxinlehre ist falsch, wenn man sie einseitig betrachtet und im Endotoxin die alleinigen Ursachen der Krankheit sieht; sie ist richtig, wenigstens in den Grundzügen, wenn man sie in die größeren Zusammenhänge als Teilbestandteil am rechten Platze einreiht.

Die Lehre Pfeiffers und seiner Schüler besagt etwa folgendes:

Die Mehrzahl der Bakterien wirkt nicht durch abgesonderte Gifte (Toxine), deren Wirkung im Körper durch Antitoxine aufgehoben wird, sondern durch Leibesbestandteile.

Während die Toxinerreger an Ort und Stelle im Körper liegen bleiben, zeigt die zweite Gruppe das Bestreben, sich möglichst im Körper zu verbreiten. Wenn ihre giftigen Eigenschaften hauptsächlich an die Leibesbestandteile geknüpft sind, so muß eben dieser Leib möglichst mit dem Kreislauf oder den Geweben in Verbindung gebracht werden. Ein Streptokokkus überschwemmt Blut und Organe des Kranken, und dort, wohin er gelangt, wirken seine Leibesbestandteile Krankheit.

Die Wirkung der Leibesgifte ist klinisch schwer von derjenigen der Toxine scharf zu trennen. Aber gegen eine einheitliche Auffassung beider Giftwirkungen spricht schon der sehr häufige Fund der Endotoxinerreger in der Blutflüssigkeit (vgl. Typhus, Streptokokkenkrankheiten, Septikämien, Protozoenkrankheiten). Wenn die Erreger nicht in den Kreislauf gelangen, so machen sie örtliche Erkrankungen (Eiterungen, Erysipel). Die Wirkung scheint sich eben auf den Bannkreis der Erreger zu beschränken.

Die krankmachende Wirkung der Bakterienleiber ist nicht an die lebenden Erreger selbst geknüpft, sondern an Zerfallsstoffe der Bakterien. Krankheit und Tod kommen erst dann zustande, wenn die Erreger im Körper selber sterben.

Diese giftigen Zerfallsstoffe des Erregerleibes unterscheiden sich von den abgesonderten Toxinen weniger in ihrer Wirkungsart als in der Art und Weise, wie sie vom Körper bekämpft werden. Es gelingt nicht, sie durch antitoxische Kräfte zu entgiften; sie werden vielmehr abgebaut, wenn sie ausgeschaltet werden. Auch das Gesetz der Multipla hat keine Gültigkeit. Man hat sie im Gegensatze zu den Toxinen, die man auch als Außengifte bezeichnen kann, Endotoxine, Innengifte, genannt.

Noch besser ist der Ausdruck Zerfallsgifte oder Leibesgifte.

Wir verstehen also unter Endotoxinen giftige Zerfallsbestandteile des Erregerleibes.

Am besten läßt sich die Endotoxinwirkung an zwei Erscheinungen nachweisen.

Spritzt man einem Tiere, das gegen eine bestimmte Spaltpilzart aktiv oder passiv immunisiert ist, diese Spaltpilze nicht in lebender, sondern in abgetöteter Form ein, so kann das Tier sterben. Vermöge der Immunisierung verfügt es über spaltpilzfeindliche Immunkräfte (s. später). Durch diese Immunkräfte werden offenbar die schon vorher abgetöteten Bakterien aufgelöst, und nun tritt die Wirkung der Zerfallsbestandteile, der Endotoxine, ein. Sehr einleuchtend lassen sich diese Verhältnisse mit gewissen Kolistämmen dartun. Ein Meerschweinchen erhält z. B. abgetötete Kolibazillen; ein anderes Tier bekommt dieselbe Menge abgetöteter Kolibazillen, aber gemischt mit einem Immunserum, das diese Kolibazillen anzugreifen vermag. Dann bleibt das erste Tier am Leben; das zweite stirbt. Bei dem zweiten Tier erfolgte der Abbau so rasch, daß es plötzlich überschwemmt wurde mit den Zerfallsgiften, die aus den abgetöteten Spaltpilzen freigeworden waren. Daraus geht also hervor, daß die Giftwirkung der Bakterien nicht allein an die lebenden Erreger selbst geknüpft ist.

Zweitens spricht folgendes für die Zerfallsgiftwirkung: Spritzt man je einem nichtimmunisierten und einem immunisierten Tiere Kolibazillen ein, so bleibt — unter bestimmten Versuchsbedingungen — das nichtimmunisierte Tier am Leben, während das immunisierte stirbt. Man findet dann bei dem toten Tiere keine lebenden Erreger mehr. Es ist kraft seiner Immunität die Erreger los. Offenbar ging aber der Abbau der Erreger zu schnell, und so wurde der Körper plötzlich mit den Zerfallsgiften überschwemmt und konnte sich gegen deren Wirkung nicht wehren. Bei dem nichtimmunisierten Tier erfolgt der Abbau langsamer, der Körper wird mit den allmählich freiwerdenden Zerfallsgiften fertig; nach vorübergehenden Krankheitserscheinungen genest er. Aus diesem Beispiele läßt sich noch manches andere folgern (s. später). Ein Tier kann also trotz völliger Vernichtung der lebensfähigen Erreger dennoch an deren giftigen Zerfallsbestandteilen sterben. Diese Erscheinung des soge-

nannten sterilen Todes kann noch in anderen Versuchsanordnungen gezeigt werden.

In beiden Versuchsanordnungen handelt es sich aber um ganz rohe und übermäßig gewaltsame Eingriffe, die nicht nur als solche einseitig sind, sondern auch deswegen, weil sie lediglich mit der abgestimmten Immunität rechnen. —

Welcher Art sind nun diese Zerfallsgifte? Entweder könnten es ganz spezifische Gifte sein, ebenso abgestimmt wie das Diphtherie- oder das Tetanusgift, oder aber es könnte sich (Wolff-Eisner) lediglich um die Wirkung von körperfremden hochmolekulären Stoffen (Eiweiß, Lipoid) handeln. Daß körperfremdes Eiweiß-Lipoid, und vor allem seine Spaltungsstoffe giftig wirken, ist hinlänglich bekannt. Erwiesen ist auch fernerhin, daß die Giftigkeit der einzelnen Eiweißarten sehr verschieden ist. So wirkt Rindereiweiß-Lipoid beim Menschen stärker und anders als solches vom Pferde und beide wieder anders als solches vom Schwein. Und endlich hat man noch keine immunisierenden Schutzstoffe erzeugen können, die sich gegen die Giftwirkung von körperfremdem Eiweiß gebrauchen lassen, ebensowenig wie man bisher Immunkräfte gewinnen konnte, die sich gegen die Bakterienendotoxine wirksam erweisen.

Die Annahme, die Innengiftwirkung sei nichts weiter als die Wirkung artfremden Eiweißes und Lipoides, ist sehr verlockend, um so verlockender, als sie einfache Verhältnisse schafft.

Doch müßte, sollte sie das Rechte treffen, erst bewiesen werden, daß alle durch Endotoxine hervorgerufenen Krankheitserscheinungen, da sie ja auf die giftige Wirkung von artfremden Eiweiß-Lipoiden zurückgehen sollen, in ihren Grundzügen gleichartig sind. Die durch Innengifte hervorgerufenen Krankheitsbilder haben zwar mancherlei Gemeinsames, aber auch sehr viel Trennendes. Man könnte sich höchstens durch die Annahme helfen, die Giftigkeit der einzelnen Eiweißlipoidarten sei eben verschieden. Wenn sie der Menge nach verschieden ist, so täte das der Annahme keinen Abbruch. Nehmen wir aber eine Verschiedenheit der Art nach an, so können wir natürlich auch von einem, dem bestimmten Erreger eigentümlichen Innengifte, also von einem abgestimmten sprechen.

Die Krankheitsbilder der Pocken, Malaria, Syphilis, Lymphogranulomatose, Typhus, Lupus, Scharlach, Fleckfieber sind denn doch zu verschieden, als daß sie auf Kosten eines einheitlichen,

unabgestimmten Zerfallsgiftes gesetzt werden könnten, und dann noch lediglich auf dieses! Das Wichtigste aber ist, daß die Immunitätserscheinungen bei den einzelnen Krankheiten ganz andere Bilder zeigen als bei anderen. Hier haben nun auch die anatomischen Veränderungen ein gewichtiges Wort mitzureden. Man hat gesagt, es kommt darauf an, wo der Erreger ansetzt. Aber wie verschieden sind die anatomischen Befunde bei den Hauterscheinungen verschiedener Erreger. Wenn das alles überhaupt nur auf ein „Endotoxin" zurückgeführt werden soll, dann sicher nicht auf ein unabgestimmtes. Gewiß, die meningitischen Erscheinungen sind ähnlich, ob die Meningitis durch Tuberkelbazillen, Pneumokokken, Influenzastäbchen oder Meningokokken erregt wird. Aber abgesehen von den anatomischen Befunden, ist die Sterblichkeit ganz verschieden je nach dem Erreger.

Gegen die Annahme, die Giftigkeit sei lediglich auf Kosten artfremden Eiweißes zu setzen, spricht auch die sogenannte Polyvalenz der Stämme und die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung. Unter Polyvalenz verstehen wir die Erscheinung, daß Stämme derselben Art biologisch untereinander verschieden sind. Beispielsweise ist ein Streptokokkus A von einem Streptokokkus B durch Züchtung nicht zu unterscheiden. Und doch hat B ganz andere Eigenschaften als A, die sich vor allem darin ausdrücken, daß man mit A nicht gegen B immunisieren kann, selbst dann nicht, wenn sie dieselben Krankheitserscheinungen auslösen. Daß das Eiweiß ein und derselben Art so verschieden sein soll, ist schwer verständlich.

Eine Virulenzsteigerung bezweckt, einem schwachwirkenden Erreger künstlich durch häufige Tierdurchgänge eine sehr starke Virulenz anzuzüchten. Die Virulenz kann so gesteigert werden, daß beispielsweise der Ursprungsstamm eine Tierart noch nicht mit einer Öse tötet, während von dem gesteigerten Stamme schon $^1/_{1000}$ Öse genügt, um den Tod der Tiere herbeizuführen. Das spricht sehr für die Steigerung eines abgestimmten Giftstoffes. Allerdings kann man es auch so erklären: Der gesteigerte Stamm gewinnt durch den wiederholten Aufenthalt im Tierkörper die Fähigkeit, die Schutzkräfte des Körpers von sich fernzuhalten, also eine biologische Fähigkeit ohne besondere Gifterzeugung.

Ich will also an dieser Stelle nichts ausmachen. Wenn irgendwo in der pathologischen Biologie, so gilt gerade hier das

Wort Goethes: „Alles in der Natur ist einfacher, als man denken kann; zugleich verschränkter, als zu begreifen ist [1]).“ —

Es fragt sich nun weiter, ob die Erreger zur Entfaltung der Zerfallsgiftwirkung, d. h. zur Entfaltung ihrer krankmachenden Eigenschaft, jedesmal wirklich vollkommen zerfallen müssen, oder ob auch schon bei teilweisem Zerfall Giftwirkung möglich ist. Im ersten Falle träte erst mit der Vernichtung der Lebensfähigkeit die Zerfallsgiftwirkung zutage; im anderen Falle könnten auch die lebenden Erreger durch teilweise Ausschwitzung oder Abstoßung von Protoplasmateilen krankmachend wirken, ohne durch diese Abstoßung von Protoplasmateilen ihre Lebensfähigkeit einzubüßen.

Wenn dieser zweite Fall den Tatsachen entspräche, so schlüge er scheinbar eine Brücke zu der einheitlichen Auffassung, wonach alle Erregerwirkung auf ein spezifisches Außengift, auf ein Toxin zurückgeführt wird. Die abgeschleuderten Protoplasmateile ließen sich bei oberflächlicher Betrachtung nur schwer von einem abgesonderten Gifte (Toxin) unterscheiden. Es könnte scheinen, als stritte man sich nur um des Kaisers Bart. Und doch ist die Frage von grundsätzlicher Wichtigkeit. Ein ausgeschwitzter oder abgeschleuderter Protoplasmateil ist nicht ohne weiteres dasselbe wie ein abgesondertes Gift, zumal dann nicht, wenn gegen seine Wirkung kein entgiftender Immunkörper entsteht. Die Übereinstimmung ist also nach unseren jetzigen Erkenntnismöglichkeiten nur eine scheinbare.

Führt man die krankmachende Wirkung eines Erregers auf seine giftigen Zerfallstoffe zurück, so hat das an und für sich nichts Gezwungenes, selbst dann nicht, wenn die Krankheit sehr reißend verläuft und der Körper scheinbar von lebenden Erregern überschwemmt ist. Denn auch in solchen Fällen kommt es, wie sich zeigen ließ, zu einem starken Zerfall von Erregern.

Die Zerfallsgiftlehre setzt natürlich voraus, daß Giftmenge und Erregermenge Hand in Hand gehen. Da die Giftigkeit an den Leib der Erreger gebunden ist, so wirken die Erreger um

[1]) Daß übrigens durch Zerfall oder Zerlegung Reizkräfte in Freiheit gesetzt werden können, zeigt nichts deutlicher als Befunde bei Tuberkulose. Wir finden z. B. Menschen, die auf abgetötete Tuberkelbazillen, also auf den Vollerreger nur bis 1 : 1 Million reagieren. Zerlegt man die Bazillen, so reagieren sie auf alle Bestandteile in Milliardenverdünnungen, was nicht durch stärkere Konzentration, sondern eben allein durch die Zerlegung und dadurch gesetzte größere Reizfähigkeit erklärbar ist. Und zwar sind diese neuen Reize anderer Art als der Reiz des toten Bazillus und jeder ist für sich spezifisch-

so mehr, je größer die Masse ist. Das ist bei den echten Toxinbildnern keineswegs der Fall.

Je mehr Erreger, um so giftiger. Die Gefährlichkeit für den Körper beginnt überhaupt erst bei einer bestimmten Menge. Das ist nach dem Reizgesetz verständlich. Der Erreger muß also darauf bedacht sein, sich im Körper zu vermehren. Oder anders gesagt: Soll es zu Krankheit kommen, so muß es zur Vermehrung der Erreger kommen. Aber das ist nur die erste Stufe. Die zweite notwendige Voraussetzung ist der Zerfall. Der ist aber teils durch die Kurzlebigkeit der Erreger, teils durch die stets vorhandenen Abwehrkräfte immer gegeben. Je mehr zerfällt, je schlimmer für den Körper.

Dieser Gedankengang ist nicht schwierig. Hat man ihn erst einmal richtig erfaßt, wird es einem verständlich, daß hier das Wechselspiel zu ganz anderen Verwicklungen und Überraschungen führen muß, als bei den Toxinerregern. — —

Können nun aber die Erreger nicht neben der Zerfallsgiftwirkung, wenn auch nicht in allen, so doch in manchen Fällen eine reine Toxinwirkung entfalten?

Zur Beantwortung dieser Frage hat man sich hauptsächlich des Versuches bedient; die klinischen Beobachtungen sind weniger herangezogen worden. Und doch sind diese das Wesentliche.

Die klinischen Erfahrungen nötigen aber nicht zur Bejahung dieser Frage. Man hätte höchstens früher die Fälle von Wochenbetterkrankungen heranziehen können, wo im Blute keine Krankheitserreger gefunden wurden, und wo man demnach an eine Vergiftung, die von den im Uterus oder in der Scheide wachsenden Kleinwesen ausging, denken mußte. Inzwischen zeigte aber Schottmüller, daß auch dann Erreger im Blute nachgewiesen werden können, aber nicht aerobe, sondern anaerobe Keime, vor allem Streptokokken und Gasbazillen.

Ich selbst sah allerdings Fälle, die mich stutzig machten und an Toxinwirkung denken ließen. Es waren das Strepto- und Pneumokokkenerkrankungen, wo die Erreger scheinbar nicht den Körper überschwemmten, sondern an Ort und Stelle liegen blieben. Trotzdem kam es zu den heftigsten Vergiftungserscheinungen. Schon das gewöhnliche Bild der Mandelentzündung läßt ja an eine Vergiftung denken. Aber die von mir beobachteten Fälle zeigten einen auffallenden Verlauf: Es waren reine Streptokokkenanginen, die auf den Mandeln nur wenig Erscheinungen

machten. Plötzlich traten heftigste Vergiftungserscheinungen auf, die sich klinisch in gefährlicher Herzschwäche und anatomisch in einer Myokarditis äußerten. Genesen die Kranken, so erfordert die Heilung mehrere Monate. Haben wir es hier mit einer Giftabsonderung zu tun? Ich vermag es nicht zu bejahen. Etwas gesucht klänge wohl die Annahme, die Streptokokken könnten an Ort und Stelle zerfallen, und dann könnten ihre Zerfallsgifte in den Kreislauf gelangen, oder es wären zeitweilig allerdings Erreger ins Blut übergetreten, aber sofort aufgelöst worden. Immerhin läßt sich derart die Schwere der Vergiftung nur schlecht durch Zerfallsgiftwirkung ohne nachweisbare Erreger im Blute erklären. Vielleicht findet man aber in solchen Fällen ebenso wie bei den vorhin erwähnten Wochenbetterkrankungen anaerobe Erreger im Blute. Untersuchungen daraufhin sind in den beobachteten Fällen nicht gemacht worden. Mit dem Nachweise anaerober Keime im strömenden Blute wäre die Annahme einer rein toxischen Wirkung nicht mehr nötig, ebensowenig wie bei den jetzt aufgeklärten Wochenbetterkrankungen. —

Nun gelang es einigen Forschern, bei Bakterien, die bis dahin als reine Zerfallsgiftbildner galten, in Züchtungen auf künstlichen Nährböden ein Gift darzustellen. Dieses Gift wurde als reines Toxin angesprochen, und demgemäß wurde behauptet, man könne damit auch ein antitoxisches Serum erzeugen.

Angenommen, diese Angaben seien richtig, so haben die damit gewonnenen Ergebnisse praktisch nicht weiter geführt. Das könnte daran liegen, daß die betreffenden Spaltpilze ein derartiges Gift, wie man es in Züchtungen künstlich darstellen kann, bei der natürlichen Ansteckung im Körper gar nicht bilden. Die russische Choleraseuche gab den besten Prüfstein für die Bewertung derartiger antitoxischer Sera. Wenn man überhaupt von einer Beeinflussung der Cholera durch Serum sprechen konnte, so mußte diese zweifellos nicht den antitoxischen, sondern den bakterienfeindlichen (bakteriziden) Seris zugeschrieben werden. Auch im Versuche können rein antitoxische Sera wohl gegen eine Ansteckung mit dem künstlichen Gifte, aber nicht gegen eine solche mit lebenden Erregern schützen. Wenn sie dennoch schützen, so ist der Erfolg auf die in ihnen außerdem enthaltenen bakterienfeindlichen Kräfte oder auf die Anregung der unabgestimmten Immunität zurückzuführen! Vergleicht man damit die Diphtherie, wo das antitoxische Serum eine Ansteckung mit lebenden Diphtheriebazillen

sowohl schützend wie heilend beeinflußt, so muß man erklären, daß die bisherigen antitoxischen Sera bei den Endotoxinbakterien vollkommen versagt haben. Das könnte dreierlei Ursachen haben: Erstens könnte das künstlich gebildete Gift nicht dem natürlich gebildeten (hypothetischen) Gifte entsprechen. Zweitens könnten die Bakterien nicht nur toxisch, sondern auch endotoxisch wirken; die antitoxischen Sera sind aber nicht gegen die Endotoxinwirkung gerichtet. Endlich ist es noch gar nicht erwiesen, daß die Bakterien im Körper überhaupt derartige Gifte bilden, wie man sie auf künstlichem Wege hergestellt hat.

Umgekehrt muß man gerechterweise zugeben: Solche Fälle, wo wir nicht in der Lage sind, in Züchtungen ein Gift, beispielsweise ein Streptokokkengift darzustellen, sprechen nicht gegen die Annahme, die Streptokokken könnten im Körper trotzdem ein Gift absondern. Die richtige Darstellung des Giftes scheiterte dann eben an der Mangelhaftigkeit unserer Verfahren. Diese Mangelhaftigkeit könnte ja aber durch eine brauchbare Entdeckung überwunden werden.

Kritik.

Jedenfalls erscheint mir die Toxinsuche ganz fruchtlos zu sein und zu bleiben. Die Sache liegt ganz anders. Um das zu verstehen, muß man folgendes wissen: Das sogenannte Endotoxin hat eigentlich kein Mensch bisher rein in der Hand gehabt. Man sollte meinen, daß man es doch, da es lediglich vom Erreger stammen soll, eben aus Erregern durch künstlichen Abbau müsse gewinnen können. Das ist aber nicht der Fall. Man bekommt wohl Abbaustoffe, die giftig wirken können, aber eben als Abbaustoffe. Ein scharf umrissenes Krankheitsbild eigener, besonderer Art, wie beim Menschen, bekommt man beim Tiere durch solche Stoffe nicht. Und die ganze Frage hat man leider immer nur beim Tiere entschieden. Wenn irgendwo Analogieschlüsse gefährlich sind, dann hier.

Man half sich und sagte, das eigentliche Endotoxin sei sehr unbeständig, deshalb schwer festzuhalten. Der zerfallende Erregerleib wirke eben nur auf einer bestimmten Abbaustufe giftig; bei weiterem Abbau werde er wieder ungiftig. Und diese Zerfallsstufe sei künstlich nicht festzuhalten. Geschehe der Zerfall im Körper, so sei dieser natürlich der Giftwirkung ausgesetzt: im selben Augenblick, wo sich die giftige Abbaustufe bildet, und sollte sie auch nur für den Augenblick in der giftigen Form bestehen.

Also mit dem Endotoxin ist es eine heikle Sache. Wo sind die Endotoxine, die ohne lebende Erreger Tuberkulose, Typhus, Schutzpocken, Gonorrhoe, Syphilis, Pneumonie, Malaria usw. usw. erzeugen können?

Andererseits ist es gewiß, daß aus allen hochmolekulären Verbindungen Abbaustufen niederer Art entstehen, die also bei jedem Zerfall frei werden. Wenn man diese für die allgemeinen Krankheitserscheinungen, die wir bei jeder Krankheit, insofern sie mit Stoffzerfall einhergeht, nachweisen können, verantwortlich macht, wird man nicht fehlgehen. Inwieweit es sich dabei lediglich um frei werdende Energien, Oberflächenvergrößerungen u. a. handelt, bleibe dahingestellt. Jedenfalls ist auch schon Pepton allein „giftig" im Sinne eines starken Reizes.

Das Besondere der Krankheit kommt von den besonderen Lebensäußerungen der Erreger und der Besonderheit ihrer Zerfallstoffe, was gleichsinnig ist mit der Besonderheit ihrer Bestandteile (Partialantigene). Ein Tuberkelbazillus besteht aus völlig anderen Bestandteilen als ein Staphylokokkus.

Wie steht es nun aber mit dem Endotoxin?

Das einzige, was wir einigermaßen sicher sagen können, ist, daß durch den Reiz Kräfte, sagen wir abbauender oder aggregierender Art, in Bewegung gesetzt werden, die sich gegen den Erreger oder dessen Bestandteile (Partialantigene) richten. In dem wechselseitigen Ringen kommt es nicht nur zum Zerfall von Erregern, sondern auch von Körperzellen. Würden die Erreger glatt abgebaut, so würde kaum eine Giftwirkung durch eine giftige Übergangsstufe eintreten können, da auch diese schnell weiter zerlegt würde. Aber offenbar kommt es oft nur zu unvollkommenem Abbau. Auch die zerfallenden Körperzellen oder die gestörten Kräftesysteme des Blutes müssen ja giftige Abbaustufen liefern. Aber offenbar sind diese ebensowenig imstande, ein „diagnostisch" scharf zu umreißendes Krankheitsbild zu erzeugen, wie die Erregerstoffe dies für sich tun können. Dagegen bin ich in den letzten Jahren zu der Überzeugung gekommen, daß es eine Verbindung mangelhaft abgebauter Erregerteile mit Körperbestandteilen sein muß, die das eigentliche Krankheitsbild macht. Das sogenannte Endotoxin wäre also ein Kopulationstoxin, ein Komplex aus Erreger- mit Körperbestandteilen, die eine neue Verbindung miteinander eingehen. Welcher Art, das ist nicht zu sagen.

Die Vielgestaltigkeit derselben Krankheit bei den Einzelnen erklärt sich danach nicht allein aus der Konstitution, sondern auch

aus der verschiedenen Zusammensetzung des Verbindungsgiftes. Im einen Falle können mehr die Lipoide, im andern mehr die Proteine des Erregers beteiligt sein; ebenso bei den Körperzellen. Auch die Verhältnisse beider können mannigfach wechseln. Daher die „Labilität des Endotoxins", daher ist es künstlich so schwer faßbar, daher keine Möglichkeit einer künstlichen Antiendotoxinerzeugung.

Mag man sich das Verbindungstoxin auch einheitlicher denken, jedenfalls kommt man meiner Meinung nach nicht darum herum. Auch die Virulenzsteigerung erklärt sich so am besten. Aus diesem gegenseitigen Verhältnis des komplexen (nicht einseitigen) Giftes wird es verständlich, daß durch mehrmalige Tierdurchgänge eine Keimart höhere Virulenz, höhere Reizfähigkeit, höhere Fähigkeit, mit dem zerfallenden Zellanteil zusammenzutreten, erlangen kann.

Das Verdienst Pfeiffers bleibt trotzdem bestehen, da er die eine Seite des Vorgangs, der zur Kopulationsgiftwirkung führt, scharfsinnig beleuchtet und weiteren Aufbau ermöglicht hat. Das Verbindungsgift kann man ruhig Endotoxin nennen, da es nur innerhalb des Körpers gebildet wird.

Diese Auffassung dürfte auch die Brücke schlagen zu dem

Aggressin.

Die Lehre vom Zerfallsgift räumte, ganz folgerichtig zu Ende gedacht, den Erregern nur eine abwartende Rolle ein. Sind Bedingungen da, wodurch sich die Erreger vermehren können, dann kommt es zur Krankheit. Können nun aber die Erreger nicht selber solche Bedingungen schaffen?

Bail, Weil und Braun haben gelehrt, daß die Bakterien selber Bedingungen für ihre krankmachende Wirkung schaffen können. Ihrer Ansicht ist heftig widersprochen worden. Man versuchte mit einem „Berolina locuta; causa finita" die Sache abzutun. Dadurch ist sie aber für die Wissenschaft nicht erledigt.

Es gibt Zerfallsgifterreger, die sehr ansteckungsfähig sind, deren Leibesbestandteile aber scheinbar nur sehr wenig giftig sind (hämorrhagische Septikämie, Milzbrand). Bei diesen Krankheiten vermehren sich die Keime außerordentlich, und die starke Vermehrungsfähigkeit muß wohl, da das Bakterienprotoplasma wenig giftig zu sein scheint, die Hauptursache des Todes der Tiere sein. Wenn sie überhaupt giftig wirken wollen,

müssen sie sich eben stark vermehren. Wie kommt diese Vermehrung zustande?

Durch einen Stoff, den Bail in Ödemen und Exsudaten nachwies. Dieser Stoff soll von den Bakterien herstammen und derart wirken, daß er die Schutzkräfte des Körpers von den Erregern fernhält. Er nannte ihn Aggressin. Durch Vorbehandlung mit diesem von lebenden Erregern freien Aggressin kann man eine Immunität erzeugen, die gegen lebende Bakterien hilft. Diese Immunität soll auf Gegenstoffen beruhen, die gegen die Aggressine gerichtet sind, die also die Bakterien ihrer Vermehrungs- und damit ihrer Ansteckungsfähigkeit berauben.

Die Darstellung der Aggressine siehe im technischen Teile. Ihre Haupteigenschaften, die sich im Versuche nachweisen lassen, beständen darin, daß sie „eine Ansteckung verstärken können". Sie können eine schwache Ansteckung zu einer starken machen, indem sie, wie Bail annimmt, die Schutzkräfte des Körpers fernhalten und so für die Bakterien die Möglichkeit ausgedehnter Wucherung schaffen. Fernerhin kann man mit ihnen immunisieren.

Von den Gegnern dieser Anschauung stellten Wassermann und Citron fest, daß ansteckungsbefördernde und immunisierende Stoffe nicht nur im Tierkörper entstehen, sondern auch künstlich durch Schüttelauszüge von Bakterienzüchtungen dargestellt werden können. Sie führen die Aggressinwirkung zurück auf eine Bindung der bakterienabtötenden Schutzstoffe des Körpers. Andere Forscher glaubten, die Ansteckungsbeförderung der Aggressine beruhe auf Giftwirkung.

Beiden Ansichten konnten die österreichischen Forscher begegnen. Eine Giftwirkung kommt nicht in Betracht. Mit künstlichen Bakterienauszügen kann allerdings die Ansteckung bei manchen Erregern (Typhus, Cholera) verstärkt werden. Indessen scheinen die Aggressine auch dabei anders zu wirken. Mischt man nämlich zu einem bakterientötenden Immunserum eine kleine Menge künstlichen Bakterienschüttelauszuges, so wird die Serumkraft (durch Aggregierung der Immunstoffe?) gehemmt. Diese Hemmung tritt aber nicht ein, wenn man Aggressin, selbst in großen Mengen, mit bakterienhaltigem Immunserum mischt. Außerdem wirkt das Aggressin auch dort ansteckungsbefördernd, wo keine bakterienabtötenden Kräfte vorhanden sind (Hühnercholera beim Meerschweinchen und Kaninchen).

Wir sollen uns demnach vorstellen, daß gewisse Kleinwesen im Körper einen Stoff bilden können, mit dem sie selbsttätig

Schutzvorrichtungen des Körpers überwinden, und wodurch ihnen eine schrankenlose Vermehrung ermöglicht wird. Daß es sich bei der Vermehrung nicht um ein einfaches widerstandsloses Wuchern handelt, sondern um die selbsttätige Überwindung von hemmenden Einflüssen, soll am besten aus folgendem ersehen werden können:

Das Kaninchen wird durch den Hühnercholerabazillus in jedem Falle getötet. Das Meerschweinchen bekommt bei Ansteckung unter die Haut nur örtliche Krankheitserscheinungen. Bakterienabtötende gelöste Schutzstoffe besitzen aber beide Tiere nicht, so daß die Bedingungen für eine Ansteckung gleich sind. Um ein widerstandsloses Wuchern kann es sich also im Falle der Ansteckung nicht handeln, sondern es liegt nahe, anzunehmen, daß andersartige als bakterienauflösende Hemmungsstoffe im Kaninchenkörper überwunden werden, daß es dort zur Erzeugung von Aggressin kommt, während dieses Aggressin im Meerschweinchenkörper nicht gebildet werden kann, und deshalb dort die Gegenstoffe eine schrankenlose Vermehrung hintanhalten.

Ähnliche Verhältnisse werden aufgedeckt durch die Beobachtungen bei der Immunität gegen Hühnercholera. Das Immunserum wirkt nicht durch bakterientötende Stoffe, es tötet im Tierkörper die Keime nicht ab und beeinflußt die Keime auch nicht in ihrer Virulenz bei Übertragung auf nichtgeschützte Tiere. Und doch schützt es gegen die Ansteckung scheinbar dadurch, daß es die Vermehrung der Bakterien aufhält. „Da eine Einwirkung des Immunserums auf die Bakterienzelle nicht zustande kommt, so muß man annehmen, daß es auf ein Produkt der Bakterien wirkt, ähnlich wie ein antitoxisches Serum, das durch Paralysierung des Toxins Schutz verleiht“ (Weil).

Aber all diese Untersuchungen leiden an dem einen Fehler: sie berücksichtigen nur die Blutkräfte und lassen die Zellkräfte ganz beiseite.

Auch bei den Bakterien, die nicht diese maßlose Wachstumsneigung entfalten, und die gerade bei menschlichen Krankheiten eine große Rolle spielen, wie z. B. Typhus-, Cholerabazillen, Streptokokken können Aggressine nachgewiesen werden.

Wie man sich die Aggressinwirkung erklären soll, darüber konnten nur Mutmaßungen ausgesprochen werden. Man dachte es sich auf dem Boden der Endotoxinlehre so, daß Aggressin und Endotoxin nur verschiedene Stufen des zerfallenden Erregerleibes sind, daß also der Erregerleib auf der einen Stufe des Zerfalls

„aggressiv“, auf einer späteren „giftig“ wirkt. Es wäre also auch eine Art Partialantigen.

Obgleich man sich über die Deutung der Feststellungen Bails und seiner Mitarbeiter nicht einig ist, so mußte doch von allen Nachprüfern zugegeben werden, daß die Befunde praktisch einen großen Fortschritt bedeuten. Und das ist die Hauptsache.

Mit Exsudaten ist bei solchen Krankheiten, bei denen eine Immunitätserzeugung bisher überhaupt nicht oder nur sehr schwer gelang (Hühnercholera), sowohl selbsterworbene wie übernommene Immunität leicht zu erzielen.

Daß neben den „Aggressinen“ in einem Exsudate auch noch bakterienabtötende Stoffe vorhanden sein können, habe ich selbst gezeigt. Ich konnte in manchen Fällen eine optimale Wirkung von Aggressinexsudaten nachweisen.

Auch Aggressin ist vielleicht eine Art der Verbindung von Erreger- und Zellstoffen. Daher ist es künstlich nicht darstellbar, daher ist z. T. nur in dieser Form ein Krankheitsschutz gegen einen Erreger möglich. Diese nur im Körper erhaltbare Verbindung ermöglicht dem Erreger den Angriff, indem sie die Kräfte der lebenden Zelle lähmt, und nur wenn ich diese Verbindung in Händen habe, kann ich gegen sie immunisieren.

Man kann sich aber die bessere Immunisierung mit Aggressin auch so erklären: Erst im Wechselspiel bietet der Erreger Fähigkeiten auf, die ihn widerstandsfähiger machen (Kapselbildung, Austritt neugebildeter Schutzstoffe an die Oberfläche). Nehme ich tote Keime oder abgeschwächte Kulturen zum Immunisieren, so kann der Körper gegen die vielleicht stärksten Waffen der virulenten Erreger keine Gegenkräfte bilden, da er sie gar nicht zu fühlen bekommt. Im Aggressinexsudat sind aber gerade solche, im Wechselspiel mit dem Körper gebildeten Erregerkräfte vorhanden. Dadurch bekommt er also den Reiz zur Antikörperbildung gegen diese gefährlichen Schutzkräfte des Erregers.

Das erleichtert die Sache und reiht das Aggressin zugleich in die Lebensäußerungen und besonderen Fähigkeiten des lebenden Erregers ein und stellt es aus diesem Zusammenhang heraus an eine frühere Stelle.

Wirkung.

Ob die endotoxische Wirkung nun an ein Spaltungserzeugnis des Erregers oder an dessen Verbindung mit einem ebensolchen

Spaltungserzeugnis der Zellen geknüpft sein mag, jedenfalls schlägt diese Anschauung als solche die Brücke zur Wirkung nicht lebender geformter oder ungeformter Reize und macht dadurch wieder eine Überschau möglich, ohne die wiederum keine Richtung in Erkenntnis und Tat möglich ist.

Zu dem endotoxischen Reize kommt bei den lebenden Erregern nun eben noch die Lebenstätigkeit als solche mit den Fähigkeiten, die sich im Wechselspiel entwickeln.

Dem Erreger wohnt von vornherein nicht das Bestreben inne, einen gesunden Körper zu vernichten. Er hat nur die Fähigkeit dazu. Diese ist wiederum abhängig von der Zusammensetzung des Erregers. Ein in den Körper dringendes Kleinwesen sucht einen Nährboden für sein Dasein. Da es in Frieden in dem Organgetriebe nicht Unterkunft als Gast oder symbiotisch finden kann, setzt es dem Widerstand des Körpers seinen Widerstand entgegen. Es gelingt ihm das teils durch seine Lebenseigenschaften (Stoffwechsel und Fähigkeiten), teils durch die schädigenden Einflüsse seiner Leichen. So entsteht ein Kampf, der gewiß nicht in der Bestimmung des Kleinwesens liegt. Kann es doch ebensogut auch in unorganisierter Natur leben. In dem Kampf spielen die Zerfallstoffe eine wichtige Rolle. Sie schädigen und lähmen den Zustand gut funktionierender Reizbarkeit, d. h. die Immunität, die Abwehr.

Manche Erreger wirken sowohl durch ihren Stoffwechsel, wie durch ihre besonderen Lebensäußerungen, wie durch zerfallsgiftige Stoffe. Manche vor allem durch Zerfallsgifte, manche vor allem durch die Lebensäußerungen, manche wieder durch alle drei Einflüsse, aber durch einen mehr als den anderen, so daß hier alle Abstufungen und Variationen möglich sind. Nach der gewonnenen Übersicht muß nun jede Erregerart auf ihre besonderen Merkmale im pathologisch-biologischen Geschehen betrachtet oder geprüft werden. Da ist noch mehr Arbeit zu verrichten, als es den Anschein hat.

Natürlich kommt es bei den Erregern sehr auf die Stärke und Art der besonderen Zerfallstufen an. Die allgemeinen Zerfallstufen werden ja aus jedem fremden hochmolekulären Stoff gleichmäßig gebildet.

Die Stärke der zerfallsgiftigen Stoffe ist nicht eine einfache Dosierungsfrage. Es gibt ganz entschieden Unterschiede in der Zerfallsgiftigkeit. Zu den Erregern mit geringer Zerfallsgiftigkeit

würden wir z. B. die Lepra-, Milzbrand- und Hühnercholeraerreger, sowie die der Malaria, des Rückfallfiebers zu rechnen haben. Typhus-, Cholera-, Tuberkelbazillen dagegen sind stark zerfallsgiftig, ebenfalls die Pocken- und Syphiliserreger.

Soll also ein Erreger mit geringer Zerfallsgiftigkeit das Gleichgewicht zu seinen Gunsten stören, so wird er teils auf seine besonderen Lebensäußerungen, teils auf eine große Menge zerfallender Bestandteile angewiesen sein. Es muß also aus beiden Gründen zu einer starken Vermehrung kommen, wenn er vorübergehend oder dauernd siegen soll. Der Reiz des Einzelwesens ist nur gering. Umgekehrt ist diese schwache Reizfähigkeit auch der Grund, weshalb es überhaupt zur schrankenlosen Vermehrung kommen kann. Denn anfänglich ist natürlich die Reizantwort des Körpers gegen den schwachen Reiz auch nur schwach, er bietet gar nicht viel Kräfte auf. Der Reiz dringt gar nicht weiter. Die Erreger gehen durch Störung ihrer Oberflächenspannung zugrunde. Bleiben einige am Leben, so wirken sie örtlich durch die Endotoxine ihrer Vorgänger und ihre eigenen Aggressine. Sie vermehren sich. Und der Körper antwortet nun erst stärker auf den stärker gewordenen Reiz, oft wenn es schon zu spät ist.

Anders bei den stark reizenden Erregern. Auch hier tritt zuerst eine Störung des Gleichgewichtes ein. Es kommt zu Veränderungen der Erregeroberfläche, Austritt, Absonderung oder Abspaltung von Leibesstoffen, Zerfall, Giftbildung. Ein neuer und starker Reiz trifft jetzt das kolloidale System. Es kommt zu großen Umwälzungen. Gelingt es den Zellen, die Vergiftung zu überwinden, so ist der Körper geheilt; gelingt es nicht, so kann er an der Vergiftung sterben (Optimum). Bleiben Erreger am Leben, so tritt bei diesen ebenfalls die Wirkung ihrer Lebenstätigkeit in Kraft. Dazu kommt außerdem wieder der starke Reiz der Zerfallsgifte von den zerfallenden Erregern. Diese können von selbst oder durch die Abwehrkräfte zerfallen. Eine schrankenlose Vermehrung ist also nicht nötig. Dies nur Hinweise.

Früher lehrte man, daß die Erreger nur mit ihrem Eiweiß und dessen Spaltungsstoffen schädlich wirken. Das ist falsch.

Die meisten Erreger haben neben Eiweiß noch Lipoide. Diese sind genau so wirksam wie Eiweiß. Sie können angreifen, und gegen sie können abgestimmte Abwehrkräfte gebildet werden.

Führen die Erreger auch noch Fette, so spielen diese dieselbe Rolle wie Eiweiß und Lipoid.

Durch besondere Verfahren kann man außerdem aus jedem Erreger einen wasserlöslichen Stoff darstellen, der ebenfalls angreift und abgewehrt wird.

Anhang.

Symbiose, Darm.

Es ist vielleicht nur eine geistvolle Spielerei, wenn man dem Gedanken Raum gab, Infektion sei ein mißglückter Symbioseversuch. Mißglückt insofern, als der Versuch an ungeeigneten Orten (Organen u. dgl.) einsetzt, die keine Einmischung eines fremden Lebewesens vertragen. Daß dagegen eine Symbiose nicht nur vorkommt, sondern auch unerläßlich ist, lehrt uns der Verdauungsweg. Diese Symbiose verdient hier einen besonderen Hinweis. Sie ist weder physiologisch, noch biologisch, noch pathologisch-biologisch irgendwie gründlich erforscht, und doch verdiente sie es, daß man ein Lehrbuch für sich darüber schriebe: Denn sie ist die Ursache mannigfacher akuter und chronischer Mißstände und Krankheiten.

Es ist sicherlich nicht nur mangelhafte oder falsche Tätigkeit der Darmdrüsenfermente, wodurch mannigfache Störungen örtlicher und allgemeiner Art hervorgerufen werden, als da sind Darmträgheit, Nervenschmerzen, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Eßunlust, sonstige Unlust oder Unruhe, unter Umständen Fieber, und vieles andere, was den Kranken immer wieder zum Arzt treibt, ohne daß dieser recht helfen kann. Die gewaltige Tätigkeit der Darmbakterien spielt hier gewiß eine Rolle.

Andererseits sind es auch Störungen ernstester Art, die durch Darmbewohner hervorgerufen oder begünstigt werden können. Ich meine dabei nicht die eigentlich infektiösen Darmparasiten, sondern eben die gewöhnlichen oder außergewöhnlichen Saprophyten. Nicht umsonst sorgt der erfahrene Arzt seit Jahrzehnten bei jeder Infektion (außerhalb des Darmes) zuerst für gründliche Stuhlentleerung. Nicht weil er dadurch den Erregerreiz vertreiben wollte, sondern weil er erfahrungsgemäß oder instinktiv annimmt, daß das Einsetzen einer Infektion häufig mit Darmstörungen zusammenhängt. Wir können uns das recht gut erklären. Unter besonderen Verhältnissen — sei es, daß die Darmtätigkeit als solche gestört ist, oder besondere Speisen genossen sind, oder die Darmflora eine Verschiebung erfahren hat — treten im Darm unge-

wöhnliche Stoffwechselvorgänge der Bakterien auf. Eine Unzahl ungewöhnlicher Spaltungsstoffe wird von beiden Seiten, vom Keim wie von seinem Medium gebildet, und diese können, vor allem wenn geeignete Katalysatoren vorhanden sind, auf den Körper wirken, und nun entweder als solche die Zellen reizen und Krankheit machen, oder durch ihre Wirkung auf die Zellreizbarkeit die Abwehrkräfte herabsetzen und so lauernden oder eindringenden Erregern oder anderen Reizen den Weg bereiten.

Derartige Zustände werden unter Umständen auch chronisch werden können. Hat man doch sogar versucht, perniziöse Anämie auf diese Weise zu erklären, indem man die Stoffwechseltätigkeit eines Bacterium coli dafür verantwortlich machen wollte. Der Gedanke ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, wenn man auch auf andere Keimarten wird achten und mehr am Menschen beobachten müssen. Wie gefährlich im Darm gebildete Stoffwechsel- oder Abbaustufen werden können, zeigt ja mit unzweideutiger Beweiskraft das Beispiel des Botriocephalus latus, der allerdings kein eigentlicher Saprophyt im Darme ist, dessen Giftwirkung aber schließlich auch nur außerhalb seiner eigentlichen Lebenstätigkeit liegt. (Er entzieht sich dadurch ja geradezu seinen Nährboden.) Ebenso liegen die anormalen Stoffwechselerzeugnisse oder Abbauverbindungen der Darmbewohner außerhalb ihrer eigentlichen Betätigung.

Denn daß auf der anderen Seite die Darmbewohner nützlich, ja, z. T. notwendig für den Körperhaushalt sind, hat die moderne Säuglingskunde zur Genüge bewiesen. So ist das Amt des Bifidus wohl noch längst nicht genügend gewürdigt, zum mindesten praktisch nicht.

Liegt es doch nahe, nun auch nach biologischen Mitteln zu suchen, um den pathologisch-biologischen Geschehnissen im Darm entgegenzutreten. Mit Abführmitteln oder „Darmdesinfizientien" kann man akute Fälle gewiß oft genug günstig beeinflussen, und solange die pathologisch-biologischen Vorgänge, die sich im Darm abspielen, nicht weiter geklärt sind als jetzt, bleibt einem schließlich nichts anderes übrig; auch Desinfektionsversuche durch hohe Einläufe.

Ebenso steht es für chronische Schädigungen mit der erfahrungsgemäß ausgeprobten Diät. Aber darüber hinaus müssen wir eben nach biologischen Mitteln im engeren Sinne suchen. Der Anfang dazu wurde gemacht, als man versuchte, die Bakterienflora des Darmes durch eine andere zu ersetzen, die einheit-

licher wirken und weniger günstige Keimarten fernhalten soll. Ob man gerade diesen Zweck z. B. durch den Bac. bulgaricus (Yoghurt-Milch) wirklich erreicht, bleibe dahingestellt. Ganz zweifellose Erfolge sah ich dagegen z. B. bei chronischen, jahrelangen Verstopfungen der Frauen von der Einführung des Mutaflorstammes. Es ist das eine besondere Koliart, die günstigere Lebensäußerungen hat und die nun die anderen Darmbewohner teils verdrängen, teils in Schach halten und gute Bedingungen für Fermentwirkung und Darmtätigkeit schaffen soll. Darüber hinaus wäre zu versuchen, ob man durch spezifische oder unspezifische Reiztherapie (s. später) den schädigenden Einflüssen entgegentreten kann. Die perniziöse Anämie durch ein „spezifisches" Koli-Serum bekämpfen zu wollen, zeugt wohl von primitivem biologischem Denken.

Auf diesem Gebiet ist also noch viel Arbeitsmöglichkeit.

Das d'Herellesche Lysin.

An dieser Stelle kann vielleicht über eine der merkwürdigsten Erscheinungen und, wie mir scheint, eine sehr bemerkenswerte Entdeckung berichtet werden. D'Herelle fand in Stühlen von Ruhrkranken ein Etwas, das zu Ruhrbazillen im Reagenzglas hinzugefügt, diese aufzulösen vermag. Ebenso verhindert es das Wachstum der Bazillen auf Agar. Er sprach es als ein ultramikroskopisches Kleinwesen an, also als einen Erreger gegen den Erreger. Alle seine Angaben sind zu bestätigen, nur seine Auffassung scheint nicht stichhaltig zu sein.

Es gelingt tatsächlich aus Ruhrstühlen dadurch, daß man einige Tropfen Stuhl in Bouillon bringt und 18 Stunden bei 37^0 hält, dann mit Chamberlandkerze filtriert, einen lytischen Stoff zu gewinnen, der Bakterien im Reagenzglase aufzulösen vermag. Dies Lysin ist also ultrafiltrierbar. Ferner ist es beständig gegen Wärme, gegen bestimmte Chemikalien (1% Fluornatrium), vor allem aber ist es von Glas zu Glas mit Bakterien zusammen fortzuzüchten. Bemerkenswert ist, daß es in gewaltigen Verdünnungen, etwa $^1/_{1000000}$ und mehr, seine lösende Wirksamkeit auf Bakterien ausübt.

Es schien sich anfangs um eine reine biologische, im Wechselspiel zwischen Körper und Erreger im Darm gewonnene Erscheinung zu handeln, die das Überstehen von Darmkrankheiten auf

besondere Art erklären sollte. Aber bald zeigte sich, daß auch aus Bakterienzüchtungen dieses merkwürdige Lysin erhältlich ist, also ohne Mitwirkung des Körpers. Also scheint es sich um ein bakterienschädigendes Ferment zu handeln, das von den Bakterien selbst gebildet werden kann. Ebenso wie eigener Zellzerfall dem Körper, so scheint er auch dem Kleinwesen unter Umständen gefährlich werden zu können.

Dies Lysin ist auch aus gesunden Stühlen erhältlich, aber nicht regelmäßig, ebensowenig wie seine Gewinnung aus Ruhrstühlen regelmäßig ist. Es richtet sich ohne Regelmäßigkeit gegen Dysenteriestämme und Typhusbazillen (auch gegen Paratyphusbazillen) und unter Umständen auch gegen Koli. Auch im Urin kann es vorkommen. Jüngst ist es ebenfalls gegen Streptokokken (aus Kulturen) gewonnen.

Diese enorme bakterienfeindliche Kraft ist höchst auffällig. Das Lysin vermag auch im Tierversuch vor Dysenterie zu schützen. Beim Menschen hat es sich (bei Dysenterie und Typhus) bisher noch nicht bewährt.

Das kann daran liegen, daß es im Darm nicht an alle Keime herankann. Aber auch daran, daß die betreffenden Erreger lysinfest sind. Denn es hat sich gezeigt, daß auch im Reagenzglase überlebende Erreger gegen das Lysin gefeit werden können. Es ist das biologisch ganz besonders wichtig, denn es zeigt die viel zu wenig betonte aktive Fähigkeit der Erreger, sich gegen schädliche Einflüsse zu feien, sich zu immunisieren. Es zeigt vor allem, in welcher Breite sich diese Fähigkeit betätigen kann. Sahen wir doch, daß sich Erreger gegen Chemikalien, gegen die schädigenden Serumkräfte festigen können, was eine ganz gewaltige Leistung für die Zelle und den Stamm sein muß. Auch gegen dieses wirksamste aller Reagenzglaslysine vermögen sich Keime zu immunisieren.

Hoffentlich bleibt d'Herelles schöne Entdeckung vor dem Los bewahrt, durch verzettelnde Schalenarbeiten die große Mode der nächsten Jahre zu werden. Es ist ihr zu wünschen, daß sie durch großangelegte planvolle Kernarbeiten ruhig den Platz in der Biologie erringt, der ihr gebührt. Vielleicht gewinnt sie auch hervorragende Bedeutung für die abgestimmte und unabgestimmte Reiztherapie.

VIII.

Abwehr des Körpers.

Krankheitssymptome bedeuten Regulierungsversuche gegen Reize, die das Gleichgewicht außergewöhnlich gestört haben, so daß es nicht ohne weiteres wieder hergestellt werden kann. So viel Reize im einzelnen, so viel einzelne Regulierungsmöglichkeiten. Dennoch kann man hier einige Grundrichtungen der Regulierungsvorgänge feststellen. Unter diese fällt auch die besprochene Antitoxinbildung. Sie ist ihrem Wesen nach kaum etwas anderes als die Abwehrmaßregeln der Zelle gegen lebende Erreger, nur daß die Anforderungen an die Zelle und damit auch die Antwort anderer Art sind. Aber auch die einzelnen Erreger stellen ganz verschiedene Anforderungen je nach ihrer Besonderheit.

Die grob sichtbaren Symptome sind nicht ohne weiteres den Regulierungsvorgängen gleichzusetzen. Sie sind unbedingt abhängig von krankhaften Reizen und Reizantworten, aber sie deuten nur auf sie hin. Nehmen wir die wichtige sichtbare Entzündung: Die Hitze besagt einen vermehrten Stoffwechsel, wodurch Erreger und geschädigte Körperzellen abgebaut, weggeschafft werden. Die Röte besagt örtliche Blutstauung, Hyperämie, wobei es zum Austritt von Flüssigkeit und weißen Blutzellen kommt, die für den örtlichen Kampf unentbehrlich sind. Die Schwellung zeigt die Erhöhung des osmotischen Druckes im Reizgebiet; der vermehrte Stoffwechsel verlangt vermehrte Blutzufuhr, dazu kommen Oberflächenänderungen, Änderungen kolloidaler Zustände usw. Sie deutet aber auch hin auf Stauungen, die gleichfalls „nützlich“ sind, denn sie beschränken die gesteigerten Stoffwechselvorgänge, die Abbauvorgänge, die heftige Reizwirkung trotz der arteriellen Hyperämie auf das Reizgebiet, das Entzündungsgebiet. Dann der Granulationswall usw.

Hier haben wir im großen und groben ein Bild der Selbstregulierung. Die Krankheitssymptome sind Vorgänge der Heilung.

Die Entzündung ist eine Heilentzündung. Um das genauer zu erkennen, muß man die Bedeutung der einzelnen Reizantworten, der einzelnen Regulierungsvorgänge genauer erforschen. Dann wird man sehen, daß derartige Abwehrentzündungen, wie man sie hier örtlich im groben sieht, sich auch im feinsten abspielen, wenn nicht immer mit allen, so doch mit einzelnen Phasen der Abwehr. Es muß also unser Bemühen sein, diesen Phasen näher zu kommen, sie im einzelnen biologisch nachzuweisen und womöglich ihre Bedeutung zu erkennen.

Es wird dabei auf die Mittel ankommen, mit denen der Körper gegen giftige Zerfallstoffe vorgeht. Diese Zerfallstoffe können mannigfacher Art sein: ungeformt oder geformt, körperfremd oder körpereigen. Aber damit ist die Arbeit nicht getan. Denn wenn lebende, vermehrungsfähige Zellen im Spiele sind, so muß der Körper auch über Mittel gegen deren Lebensfähigkeit verfügen, weil ihm diese nicht nur durch ihren Zerfall, sondern unmittelbar durch ihre Lebenstätigkeit gefährlich werden können.

Sehen wir zuerst nach den Kräften in der Flüssigkeit, die die Hauptträgerin der Selbstregulierung ist, im Blute.

a) Gelöste Stoffe.

Ebenso wie gegen ungeformte Krankheitsreize (Toxine) schon gewöhnlicherweise, wenn auch nicht starke, abwehrfähige Kräfte vorhanden sind, so auch gegen geformte. Diese können sich gegen die einzelnen Fremdbestandteile des geformten Reizes, dessen „Partialantigene“, wenden und, wenn dieser Reiz lebend ist, auch gegen dessen Leben.

Diese gegen das Leben der Erreger gerichteten Kräfte können wir in zwei Gruppen trennen:

1. Gelöste Stoffe unbekannter Herkunft (humorale Kräfte).
2. Gelöste Stoffe aus weißen Blutkörperchen (leukozytäre Kräfte, Plasmakräfte).

Die Stoffe der ersten Art stammen von festen Zellen; die der zweiten von den beweglichen.

Ich habe mich mit meinen Schülern um die Erforschung beider Stoffe beim Menschen gemüht. Schneider hat zuerst eindringlich auf die zweite Art der Abwehrkräfte hingewiesen.

Beide Arten von Stoffen finden sich beim Menschen in der Blutflüssigkeit, und zwar die zweiten nur im Plasma, d. h. in ungeronnenem, nicht defibriniertem Blute, das von den Zellen befreit ist. Man kann sie deshalb Plasmastoffe nennen. Die

humoralen Stoffe finden sich auch im geronnenen Blute, und zwar im Serum (Serumstoffe).

Das klarzentrifugierte Plasma unterscheidet sich vom Serum dadurch, daß es das Fibrinogen enthält. Dieses stammt wahrscheinlich von Leukozyten. Das Serum enthält also nur Serumstoffe; das Plasma enthält Serumstoffe + Plasmastoffe.

Ich konnte nun zeigen, daß bestimmte Bakterien beim Menschen nur von der einen, andere Bakterien nur von der anderen Art dieser gelösten Stoffe abgetötet werden. Die Erreger lösen eben verschiedene Umlagerungen in verschiedenen Stoffen aus.

So werden beispielsweise virulente Streptokokken nur im Plasma, also nur von den Plasmastoffen abgetötet. Im Serum vermehren sie sich. Ähnlich verhalten sich virulente Pneumokokken.

Im Gegensatz dazu werden die Typhusbazillen (und ebenso die Bazillen des Paratyphus A) nur von den Serumstoffen abgetötet. Sie gehen demnach sowohl im Serum, wie im Plasma zugrunde.

Wieder andere Bakterien, wie z. B. die Erreger des Paratyphus B, zeigen ein eigenartiges Verhalten, indem sie im Serum abgetötet werden, im Plasma sich aber vermehren. Verschiedene Stämme von Kolibazillen verhalten sich teils wie Typhusbazillen, teils wie Streptokokken, teils wie Paratyphus-B-Bazillen, welche Unregelmäßigkeit des Verhaltens nicht wundernehmen kann, da der Name „Kolibazillen" ein Sammelbegriff ist, unter dem in der Züchtung gleichartige, in ihrer Wirkung aber verschiedene Kleinwesen zusammengefaßt sind.

Diese am Menschen gewonnenen Ergebnisse können nicht auf das Tier angewandt werden. Manche Tiere verhalten sich ebenso; manche zeigen Abweichungen.

Es gibt noch andere Unterschiede der beiden Arten von Abwehrkräften:

Die humoralen Abwehrstoffe werden durch Erhitzung auf 57° ihrer Wirkung beraubt; die leukozytären vertragen eine Erhitzung auf 65°. Jene büßen schon nach einigen Tagen ihre keimtötende Kraft ein; diese können längere Zeit aufbewahrt werden, ohne an Wirksamkeit zu verlieren.

Die leukozytären Stoffe wirken einheitlich; die Wirkung der humoralen ist von zwei Anteilen abhängig, von denen der eine beständig, der andere unbeständig ist. Der unbeständige kann durch Erhitzung auf 57° oder durch längeres Stehenlassen

ausgeschaltet werden; der beständige wird erst durch höhere Hitzegrade ausgeschaltet. Fällt lediglich der hitzeunbeständige Anteil weg, so ist dadurch das Serum noch nicht unbrauchbar: Da er in jedem frischen Serum vorhanden ist, so brauche ich zu dem unwirksamen Serum nur einen geringen Teil frischen Serums hinzuzufügen, um es wieder wirksam zu machen. Den beständigen Anteil bezeichnen wir, dem Ehrlichschen Sprachgebrauche folgend, mit Ambozeptor; den unbeständigen mit Komplement.

Unwirksam gewordene leukozytäre Abwehrstoffe können durch Zusatz frischen, komplementhaltigen Serums nicht wieder wirksam gemacht werden. Wir können demnach auch sagen: die leukozytären Stoffe wirken ohne Komplement; die humoralen mit Komplement. Die leukozytären Stoffe kann man auch künstlich aus reinen Leukozyten darstellen, wodurch neben anderen Beweisen die Ansicht, das Komplement stamme von Leukozyten, als irrig erwiesen wird. Das Komplement, oder besser gesagt: die Komplementwirkung stammt sicher nicht von Leukozyten. —

Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß es sich hierbei um Reagenzglasprüfungen handelt, wobei die Rückschlüsse auf den Körper vorsichtig gezogen werden müssen. Jedenfalls kann man im Reagenzglas durch massigen Zerfall von Leukozyten Stoffe (Kräfte) gewinnen, die bestimmte Erreger abtöten können. Eine besondere Art hat man sogar allein aus Blutplättchen dargestellt (Gruber und Futaki). Diese, als Plakine bezeichnet, sind besonders wirksam gegen Milzbranderreger.

Da die Plasmakräfte ohne Komplement wirken, sind sie nicht ohne weiteres den im Serum befindlichen Fermenten gleichzusetzen. Ob diese Serumfermente auch den Tod des Erregers herbeiführen, bleibe dahingestellt. Sie richten sich zwar sowohl gegen Eiweiß wie gegen Lipoide (Proteasen und Lipasen), aber sie wechseln sehr, auch unter gewöhnlichen Verhältnissen, ohne daß mit dem stärkeren Fermentgehalt auch stärkere Erregerabtötungsfähigkeit verbunden zu sein braucht. Diese gewöhnlichen Fermente stammen wohl von Leukozyten (Proteasen und Lipasen) und Lymphozyten (Lipasen) und haben mehr für die Beseitigung des toten Erregers und seiner gefährlichen Teilstoffe Bedeutung. Sie sind natürlich unabgestimmt. Beim Angriff werden sie vermehrt durch Fermente aus festen Zellen.

Die erregerfeindlichen Stoffe werden wir uns am besten als

Oberflächenkräfte vorstellen, die Aggregierungen an der Oberfläche der Erreger bewirken, wie denn bei der Abwehr die verschiedensten Kräfte in Tätigkeit treten. Man soll nicht alles mit Fermenten erklären.

Der Körper wird also beim Eindringen von Erregern je nach der Art der Erreger teils die eine, teils die andere Art von Kräften gebrauchen. In sehr vielen Fällen wird er schon dadurch die Ansteckung überwinden. Es braucht dann überhaupt zu keinen oder nur zu vorübergehenden, kaum bemerkbaren Krankheitserscheinungen zu kommen.

War jedoch die Zahl der eingedrungenen Erreger groß, oder die Abwehr mangelhaft, so werden Keime überleben. Sie können sich, unterstützt von der körperschädigenden Einwirkung der bei der Auflösung frei gewordenen Zerfallsgifte, vermehren.

Es gelingt das um so leichter, als die bakterienfeindlichen Kräfte an die toten Erreger physikalisch gebunden werden und dadurch für die Abwehr neuer Erreger nicht mehr zur Verfügung stehen.

Dieser erneuten Erregervermehrung wird der Körper auf zweierlei Weise entgegentreten können. Wird der Erreger durch leukozytäre Stoffe angegriffen, so kommt es im Blute zu einer Vermehrung der Leukozyten, von denen diese Stoffe abgesondert oder durch deren Zerfall sie wirksam werden. Wird dagegen der Erreger durch humorale Stoffe bekämpft, so werden die Körperzellen zu deren Vermehrung gereizt. So sehen wir denn bei Streptokokkensepsis eine starke Leukozytose im Blute, während beim Typhus die Leukozyten sogar vermindert sind.

In vielen Fällen sind das die einzigen Kampfmittel gegen Erreger. Ist der Erreger abgetötet, sorgt die Selbstregulierung dafür, daß für seinen Abbau genügend Kräfte zur Verfügung stehen. Diese werden teils ins Blut abgegeben als Proteasen und Lipasen, teils in Zellen bereit gehalten. Ist der Kampf örtlich begrenzt, so werden die Kräfte dorthin geschafft und möglichst angehäuft festgehalten. Dazu stehen dem Körper mannigfache Mittel zur Verfügung. S. Entzündung.

Für manche Erreger kann der Körper aber im Lauf der Krankheit abgestimmte Kräfte bilden, Kräfte, die gegen die Besonderheit des Erregers eingestellt sind. Ebenso gegen die Bestandteile des Erregers oder gegen Reize anderer Art. Der Bildungsort sind feste Zellen. Von den Zellen werden Kräfte auch ins Blut abgegeben. Derartige Kräfte lernten wir schon als Anti-

toxine kennen. Auch die Fermente stellen sich spezifisch ein, werden zu abgestimmten Proteasen und Lipasen.

Im weiteren Kampf gegen die Erreger treten nun die abgestimmt beeinflußten festen Zellen und die von ihnen stammenden spezifischen Blutbestandteile hervor. Durch die Immunkräfte werden die Krankheitsstoffe aggregiert und unwirksam gemacht. Daneben aber walten auch die unabgestimmten Kräfte weiter ihres Amtes. Ja, es scheint so, als ob die abgestimmten Immunkräfte allein die Abwehr nicht bewerkstelligen können. Man sieht häufig Fälle (besonders bei Typhus), wo trotz mächtiger Steigerung abgestimmter Immunkräfte die Krankheit so lange schlimmer wird, bis es gelingt, die unabgestimmten Kräfte zu heben und zu stärken!

Die beweglichen Zellen können keine abgestimmten Kräfte hervorbringen. Im übrigen erscheint es nach dem Gesagten verständlich, daß die Krankheiten, denen lediglich mit den leukozytären Kräften beizukommen ist, keinen Zustand von Schutzimmunität hinterlassen.

b) Bewegliche Zellen.

(Phagozytose.)

Die weißen Blutzellen haben wir als Spender von unabgestimmten Fermenten kennen gelernt. Diese Fermente, Proteasen und Lipasen, sind auch im Innern der Zelle. Es fragt sich, welche Bedeutung sie für die Krankheitsabwehr haben.

Über die Arten der weißen Blutzellen herrscht noch immer keine Einigung, vor allem wegen der großen Monozyten. Man unterscheidet bekanntlich Lymphozyten und Polymorphozyten. Manche sehen die Monozyten nur als Vorstufen an. Es gewinnt aber immer mehr Wahrscheinlichkeit, daß sie ein drittes Leukozytensystem darstellen, das sich von den myeloischen und lymphozytären Zellen durch seine Herkunft abhebt. Es ist scheinbar bindegewebiger Abkunft, stammt aus Serosaendothelien, Gewebe, auch aus Milz und Lymphdrüsen. Da die Serosa und Kapillarendothelien, sowie das Unterhautzellgewebe im engsten Zusammenhange mit der Immunität stehen, so sind die Monozyten für immunbiologische Vorgänge vielleicht wichtiger, als man bisher annahm.

Wir sprechen hier vor allem von den Polymorphozyten.

Die weißen Blutzellen können Fremdkörper in sich aufnehmen und wegschaffen oder abbauen. Auch Erreger können sie auf-

nehmen, und es lag nur zu nahe, die hübschen Bilder, wo Erreger ins Innere der Zelle aufgenommen sind, auf einen Freßakt (Phagozytose) zu deuten. Ja, Metschnikoff deutete die Phagozytose als Hauptabwehrmaßregel des Körpers. Erst durch die Aufnahme in das Innere der Freßzellen sollen die Erreger abgetötet werden.

Das Bild der Phagozytose ist jedem bekannt. So sind z. B. beim Trippereiter die Gonokokken fast ausnahmslos in den Leib der weißen Blutkörperchen aufgenommen. Die Zellen haben scheinbar die Gonokokken gefressen.

Die Fähigkeit der Polymorphozyten, Erreger in ihren Leib aufzunehmen, steht also außer allem Zweifel. Eine ganz andere Frage dagegen ist es, ob diese Fähigkeit gleichzusetzen sei mit einem Freßakt. Mit dem Begriffe Fressen verbinden wir die Vorstellung, daß das Gefressene zum großen Teil verdaut wird, mithin Lebensfähiges vernichtet wird.

Nun sehen wir aber, daß fast alle Gonokokken des Eiters in den Zelleib eingeschlossen sind; und doch ist dieser Eiter höchst ansteckend. Von Gefressensein im Sinne von Verdauung und Abtötung kann also in diesem Falle gar keine Rede sein. Man könnte sogar den Eindruck haben, als ob die Zellen gerade den besten Nährboden für die Gonokokken abgäben: Erst wenn die Eiterung einsetzt, vermehren sich die Gonokokken.

Es gibt aber auch viele andere Krankheiten, wo die Erreger in großer Menge in die Blutzellen aufgenommen werden, von Abtötung aber keine Rede ist. Ich erinnere an die Meningokokken. Auch für die Staphylokokken ist es erwiesen, daß sie durch die Aufnahme in die weißen Blutzellen nicht abgetötet werden. Weiterhin scheint das auch für die Streptokokken, also für alle Kokken, zuzutreffen.

Ferner ist es für Tuberkulose und Lepra erwiesen, daß deren Erreger durch die weißen Blutzellen nicht vernichtet werden, trotzdem sie massenhaft gefressen werden. Ja, einige Forscher nehmen sogar an, daß sich die Lepraerreger innerhalb der Zellen vermehren. Ähnliches gilt für die Tuberkulose. Das wäre das gerade Gegenteil von dem, was man mit Phagozytose bezeichnen will. Will man aber bei diesen Erregern nicht von einer Vermehrung innerhalb der Leukozyten sprechen, so ist zum mindesten sicher, daß die Phagozytose für sie als Abwehrmaßregel im Sinne einer Auflösung gar keine Rolle spielt.

Wenn wir also den Begriff Phagozytose (Freßakt) beibehalten,

so können wir damit nur die Aufnahme von Erregern in den Leukozytenleib bezeichnen. Die Aufnahme bedingt noch nicht die Vernichtung.

Für die eben erwähnten Krankheiten muß also selbst der leidenschaftlichste Anhänger der Phagozytenlehre die Unzulänglichkeit seines Dogmas zugeben. Indessen könnte die Phagozytoselehre ja für andere Krankheiten zu Recht bestehen.

In der Tat läßt sich nachweisen, daß manche Spaltpilze in die Leukozyten aufgenommen werden, dann noch einige Zeit durch Färbung darin nachweisbar sind, endlich aber ihre Färbbarkeit verlieren, also scheinbar im Leukozyten vollkommen verdaut worden sind. Aber selbst aus solchen Bildern den Schluß zu ziehen, die Leukozyten hätten die lebenden Erreger durch den Freßakt vernichtet, erscheint gewagt. Denn mehrere gewichtige Gründe sprechen dagegen.

Erstens können Schlüsse aus mikroskopischen Bildern die größten Irrtümer veranlassen. Es gibt Kleinwesen, die ihre Gestalt bis zur Unkenntlichkeit verändern und ihre Färbbarkeit vollkommen verlieren, trotzdem aber nicht abgetötet sind. Es sei nur an die Pneumokokken-Agglutination erinnert. Pneumokokken, mit einem agglutinierenden Serum in Berührung gebracht, quellen unförmlich auf und verlieren vollkommen ihre Färbbarkeit. Trotzdem aber sind sie nicht abgetötet. Unsere Verfahren zum Bazillennachweise haben eben nur beschränkten Wert. Aus dem Versagen eines Verfahrens auf die Abwesenheit lebender Erreger zu schließen, ist ein schwerer Trugschluß. Ein anderes Beispiel von Rosenthal und Trautmann: Ich fand seinerzeit, daß der Tuberkuloseerreger außer in der nach Ziehl färbbaren, säurefesten Stäbchenform noch in einer Körnerform vorkommt, die sich nicht nach Ziehl, sondern nur nach Gram darstellen läßt. Unter gewissen Versuchsbedingungen, vor allem beim Einbringen von Tuberkelbazillen in die Meerschweinbauchhöhle, kann man nun beobachten, wie die anfangs in Leukozyten aufgenommenen Tuberkelbazillen nicht mehr nach Ziehl färbbar sind. Es wäre grundfalsch, aus solchen Bildern, wo man früher keine Tuberkuloseerreger mehr sah, den Schluß zu ziehen, es wären auch keine mehr da. Man braucht nur nach Gram zu färben, um zu sehen, wie die Zellen vollgestopft sind mit Tuberkelgranulis und granulierten Stäbchen. Und diese granulären Formen sind ebenso virulent wie die anderen, und können wieder zu jenen auswachsen.

So konnte denn auch teils durch Züchtung, teils im Tierversuche nachgewiesen werden, daß derartig im Leukozytenleib scheinbar verschwundene Erreger noch lebensfähig sind. Dasselbe haben gründliche Keimzählungsversuche erhärtet.

Andererseits aber gibt es ganz entschieden Fälle, wo die in Leukozyten aufgenommenen Erreger ihre Lebensfähigkeit verloren haben. Hier muß indessen der gewichtige Einwand erhoben werden, daß die Erreger schon vorher, vor der Aufnahme in die Leukozyten, abgetötet waren, und daß nun ihre Leibesreste gleichsam wie in einer Einäscherungshalle verbrannt werden. Ja, es scheint, als ob der Leukozyt diese Einäscherungstätigkeit nur dann ausüben kann, wenn die Kleinwesen als Leichen in sein Inneres gelangen, während er lebend aufgenommene Erreger nicht zu beeinflussen imstande ist.

Es fragt sich also: was ist denn der Zweck der Phagozytose?

Der eigentliche Zweck scheint der zu sein, körperfremde geformte Bestandteile in sich aufzunehmen, um sie aus dem Kreislauf zu entfernen oder abzubauen.

Und zwar scheint diese Tätigkeit als eine physikalische Erscheinung wahllos zu sein. Sie erstreckt sich ebenso auf lebende, wie auf tote Erreger, und nicht nur auf diese, sondern auch auf alle möglichen anderen geformten Bestandteile, so z. B. körperfremde rote Blutzellen, Tusche, Kohleteilchen usw.

Offenbar kann nun diese Aufnahmefähigkeit (Freßtätigkeit) der Leukozyten dreierlei Folgezustände haben, je nach der Art der aufgenommenen Bestandteile.

1. Sind die geformten Teilchen lebende virulente Erreger, so gereicht das wahllose Freßvermögen der Leukozyten entweder dem Körper oder den Leukozyten selbst zum Nachteil. Denn sie vermögen die Erreger nicht anzugreifen und gehen nun unter der Wirkung der Erreger selbst zugrunde, oder verschleppen diese nach anderen Gegenden des Körpers. In manchen Fällen wird der Erreger sogar vor den bakterienabtötenden Körpersäften geradezu geschützt werden.

2. Sind die Formteilchen lebend, aber ungiftig, so werden sie entweder einfach aus dem Kreislaufe entfernt, oder aber, da sie keinen Widerstand entgegensetzen, wie tote Fremdkörper verbrannt.

3. Tote Fremdkörper werden, wenn sie unlöslich sind, aus dem Kreislaufe entfernt und an unschädlichen Orten abgelagert, oder wenn sie auflösbar sind, von den verdauenden Fermenten der weißen Blutzellen völlig aufgezehrt. Hierin liegt der wesentliche Nutzen der Leukozytentätigkeit. Dieser hat aber mit dem eigentlichen Abtötungsvorgange nichts zu tun.

Sind die toten Fremdkörper Leichen virulenter Erreger, so geht mit der Leichenverbrennung eine außerhalb der Säftemasse stattfindende Ausschaltung von Zerfallsgift Hand in Hand.

Die große Bedeutung der Leukozyten für die Nahrungsverdauung ist viel einheitlicher zu überblicken, weil dabei lebende, giftführende Kleinwesen keine Rolle spielen und nicht zwei Lebewesen in Wechselwirkung treten.

Die Wirkung der Absonderungs- und Zerfallsstoffe aus den Leukozyten (s. oben) ist mit der Phagozytose nicht zu verwechseln.

Die Erfahrungen der Phagozytose scheinen mir doch dafür zu sprechen, daß die Fermente der Leukozyten nicht gleichzusetzen sind mit den abtötenden Zell- und Blutkräften. Erst nach der Abtötung der Erreger tritt die Fermentwirkung ein. Weshalb abgegebene Stoffe toter Leukozyten virulente Erreger abtöten können, während es die lebenden Zellen nicht können, bleibt ungeklärt, wenn man auch einiges aus der physikalischen Chemie zum Verständnis heranziehen könnte.

Werden Leukozyten an einen von lebenden Erregern gefährdeten Ort geworfen (oder durch Taxis angezogen), so können sie demnach dort nützliche Arbeit verrichten, indem

1. ihre Zerfallskräfte bestimmte Erreger abtöten können,

2. ihre abgesonderten Fermente gelöste blutfremde Stoffe, auch Erregerleichen und Zelltrümmer abbauen helfen,

3. ihre Innenfermente Erregerleichen und Zelltrümmer abbauen und schädliche Abbaustoffe vom Körper fernhalten.

Dabei zerfallen natürlich auch wieder viel Weißzellen, wodurch vermehrte Nachschübe erforderlich werden. Ist der Vorgang örtlich, so kommt eine örtliche Ansammlung (Eiterung) zustande, die durch die Proteasen und Lipasen „aufgesogen“, resorbiert oder nach außen abgestoßen wird.

* * *

Die Phagozytoselehre bedarf noch einer Erweiterung. Die Phagozytose hängt eng zusammen mit den *gelösten* Blutkräften.

Diese Kräfte hat man *Opsonine* genannt. Ihre Wirkung ist derart, daß sie geformte Reize, gleichgültig, ob lebende oder tote, geeigneter machen zur Aufnahme in die Leukozyten. *Οψονέω* heißt: ich bereite zu, mache schmackhaft. Die Opsonine machen also z. B. Bakterien für die weißen Blutzellen schmackhaft. Man hat sie mit einer schmackhaften Tunke verglichen, durch die eine vorher nicht schmackhafte Speise mundlich gemacht wird.

Vielfach werden die Opsonine noch als Stoffe eigener Art angesehen. Die „opsonierende" Wirkung des *Blutes* ist nichts anderes als eine der vielen Äußerungen der *Immunkörper*.

Die Bedeutung dieser Erscheinung als Krankheitsabwehr hat natürlich dieselben Beschränkungen, wie die Bedeutung der Phagozytose. Sind es doch gerade die *gelösten* Stoffe, die die Freßtätigkeit der Leukozyten befeuern. Und die Auseinandersetzungen über die Phagozytose werden dadurch in keiner Weise berührt. Denn es ist an sich ganz gleichgültig, ob viel oder wenig *lebende* Tuberkelbazillen von Leukozyten aufgenommen werden. Abgetötet werden sie ja dadurch doch nicht.

Eine *praktische* Bedeutung für den Vernichtungskampf gegen die Erreger werden wir folgerichtig der „opsonischen" Wirkung nur dann zusprechen, wenn sie sich gegen Erreger richtet, die schon vorher *abgetötet* sind, und deren Innengifte durch erhöhte Phagozytose sicherer aus dem Kreislaufe entfernt werden können.

Harmlose Spaltpilze werden durch die opsonierende Wirkung des Serums natürlich wesentlich schneller, als das ohne sie der Fall wäre, aus dem Körper entfernt.

Wir unterscheiden im Blute drei verschiedene gelöste Stoffe, die abwehrfähig sind:

1. unabgestimmte Serumkräfte,
2. unabgestimmte Plasmakräfte,
3. abgestimmte Serumkräfte.

Können alle drei opsonisch wirken? Ja.

Ebenso wie der Freßakt gesteigert werden kann durch die Beeinflussung der *Bakterien*, so können auch umgekehrt die *Leukozyten* beeinflußt werden. Sie können sozusagen zum Freßakt *angereizt*, stimuliert werden. Die Bedeutung derartiger anreizender Stoffe für den Kampf gegen die *Erreger* ist ebenso beschränkt wie die Bedeutung der opsonischen Wirkung. Auch sie nützt gegen die Überschwemmung mit Zerfallsgiften.

Dagegen kommt beiden Erscheinungen ebenso wie der Phagozytose selbst gewiß eine weittragende Bedeutung zu für alle virulenten Reize, die nicht lebend sind. Das Wesen der Phagozytose ist gewiß einheitlich. Die lebenden virulenten Erreger sind nur eine Unterart der in Frage kommenden Reize, aber eine derartig besondere, daß das Wechselspiel zwischen ihr und den Phagozyten anders ausfällt als bei anderen Reizen, der Erfolg in diesem Sonderfalle also von der Regel abweicht.

c) Feste Zellen.

Steigen wir höher, so kommen wir zu den wichtigsten Trägern der Immunitätserscheinungen, den festen Zellen. Hier hat die Forschung allerdings noch ein fast völlig unbeackertes Land vor sich.

Feste Zellen sind es, nicht die beweglichen, die die abgestimmten Immunkräfte bilden und abgeben. Wir sahen das schon bei den Antitoxinen. Ebenso ist es bei den spezifischen Kräften gegen andere Reize, seien es Erreger, Zellen, gelöste Stoffe. Sie leiten die Kampfimmunität.

Feste Zellen sind es aber auch, die den wunderbaren Schutz nach überstandener Krankheit verleihen, der sich über Jahrzehnte erstrecken kann und den man auch künstlich hervorzurufen vermag. Es ist das das großartigste und geheimnisvollste Kapitel der ganzen Medizin, diese Schutzimmunität, dieser wachsame, auf Posten stehende Gleichgewichtszustand, der alle anderen Verrichtungen des Körpers beim Alten läßt und dennoch dem Körper ein neues Amt, eine erstaunliche neue Fähigkeit verleiht. Die Erscheinung ist uns zu alltäglich geworden, und doch verdient sie es, daß wir von ihr immer wieder das große Sich-Verwundern lernen, ohne das alle große Forschung unmöglich ist.

Feste Zellen aber sind es auch, die die Kräfte leihen, wenn Angriffe durch die unabgestimmten Kräfte kurzerhand abgeschlagen werden, eine Leistung, die nicht minder großartig ist. Sie sind schuld an dem Zustand der unabgestimmten Kräfte, wie sie ja schließlich auch schuld an der Konstitution sind.

Ob man sich übrigens diese gewaltigen Wirkungen als Abgabe bestimmter Kräfte oder anders denken will, ist gleichgültig. Erklärt ist noch nichts. Denkt man nur an elektrische Oberflächenkräfte, so könnte man sagen:

Unter der Einwirkung der Reize bilden sich spezifische, physikalisch abgestimmte Oberflächenkräfte, die wir als Immun-

körper bezeichnen und die eine Aggregierung, d. h. Unschädlichmachung der schädlichen Stoffe veranlassen. Diese Immunkörper bilden sich im Zellprotoplasma und könnten von dort aus die Kolloidteilchen des Blutes beeinflussen.

Es fragt sich nur, ob feste Zellen auch fähig sind, in ihrem Innern die Lebensfähigkeit von Erregern zu beeinflussen. Ich möchte das mit Ja beantworten. Haben uns doch erst jüngst Versuche an Kindern gezeigt (Moro), daß in die Haut eingeriebene Tuberkelbazillen schon in den obersten Schichten zurückgehalten, mithin vernichtet werden. So fein antwortet das Gewebe auf den ungewohnten Reiz.

An geeigneten Stellen können besonders fein organisierte Zellen (Endothelien) auch aus dem Verbande gelöst werden, um aktiv in eine Kampfhandlung einzugreifen. Besonders gut zu studieren ist das bei entzündlichen Vorgängen in den serösen Höhlen. Wir finden sie immer erst nach einiger Zeit in den Exsudaten, vor allem gegen Ende bei gutem Ausgang. Doch scheint auch ihr Aufnahmevermögen fremder Bestandteile an sich wahllos zu sein. Sie können ganz vollgestopft sein mit Bakterien, können aber auch eigene Polymorphozyten (offenbar tote) ganz in sich aufnehmen und dann abbauen. Sie stehen vielleicht mit den Monozyten in Zusammenhang.

Fragt man, welche Zellen besonders bei der Immunität beteiligt sind, so ist es wohl sicher, daß jede Zelle, an die der Reiz herantritt, jedes Organ fähig ist, den Reiz gegebenenfalls im Sinne von Immunität zu beantworten. Da manche Krankheitsreize besondere Beziehungen zu bestimmten Organen haben, so werden diese Organe, die die „Symptome“ machen, auch vor allem bei der Reizantwort als Abwehr beteiligt sein. Es ist aber sicher, daß auch andere Organe, die der Krankheitsreiz nicht unmittelbar angreift, alsdann die Abwehr übernehmen, d. h. die nötigen Immunkräfte zur Verfügung stellen können. Das wird vor allem dann der Fall sein, wenn das vom Krankheitsreiz bevorzugte Organ zu stark in Mitleidenschaft gezogen, zu stark aus dem Gleichgewicht gebracht ist. Besonders dann wird also die Selbstregulierung dafür sorgen, daß ein Organ für das andere eintritt.

Als allgemeines Immunitätsorgan ist wohl der Endothelverband der Blutgefäße anzusprechen. Daneben aber das ganze vom Bindegewebe stammende Abwehrsystem: die Serosaendothelien, die Retikuloendothelien von Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, vor allem aber das Unterhautzellgewebe (lokale

Histiozyten Aschoffs). Sicherlich ist die Haut selber ein höchst wichtiges Organ. Das ist für die Tuberkulose zuerst von Much gefunden und dann vielfach von anderen Seiten.

Die Haut müssen wir als ein für die Immunität äußerst wichtiges und befähigtes Organ ansprechen und demgemäß zu verwerten suchen. Unbewußt hat das der erfahrene Arzt ja auch schon immer getan. Und eigentlich hätte die Bedeutung der Haut für den Menschen durch ganz einfache und um so eindeutigere Beobachtungen längst erkannt werden müssen, hätte man nicht den Blick zu steif lediglich aufs Laboratoriumstier gerichtet gehabt. Es ist sehr wohl möglich, daß der Tierpelz in dieser Hinsicht mit der menschlichen Haut gar nichts gemeinsam hat. Jedenfalls sehen wir, daß beim Menschen alle Krankheiten, die mit einer starken Beteiligung der Haut einhergehen, auch die stärkste Immunität hinterlassen: Pocken, Varizellen, Scharlach, Masern, Röteln, Fleckfieber, ja selbst Typhus. (Über Lues siehe später.) Das hätte längst zu denken geben müssen.

d) Zusammenfassung.

Die Abwehr gegen lebende Krankheitsreize zerfällt in zwei Abteilungen. Erstens gegen das Leben der Erreger und damit gegen alle Lebensäußerungen, wie Kapselbildung, Fermentbildung, Festigung u. a., was die Lebenstätigkeit des Erregers auf Kosten des Körperhaushaltes und Gleichgewichtes schafft. Und zweitens gegen die Zerfallstoffe und deren giftige Wirkung.

Die Kräfte gegen das Leben der Erreger sind offenbar doch die wichtigsten und in ihrem Wesen auch noch am wenigsten bekannt. Gewiß komplizierter als die abbauenden Fermente, wenngleich diese dabei beteiligt sind. Der lebende Krankheitsreiz ist eben etwas Besonderes und seine Wirkung kann aus der physikalischen Chemie der Zelle und des Blutes allein nicht abgelesen werden. Die Ausschaltung des toten Erregers fällt dann unter die großen allgemeinen Regeln der Körperantwort auf eingedrungene fremde Reize.

In einem wirksamen Immunserum lassen sich keine Stoffe nachweisen, die als Anti-Endotoxine zu deuten wären. Das spricht allerdings nicht gegen ihr Dasein.

Wenn das Endotoxin ein Verbindungsgift ist, so ist sein fermentativer Abbau ebenso verständlich, als wenn es nur ein reines Zerfallsgift wäre. Mit dem Abbau wird die Verbindung

gelöst und eine erneute unmöglich gemacht. Es müssen, so oder so, natürlich Fermente gegen alle angriffsfähigen Kräfte des Erregers vorhanden sein.

Was wir aber auch annehmen mögen, jedenfalls machen wir bei dieser Betrachtungsweise lediglich aktive Kräfte des Körpers für die Erregerausschaltung verantwortlich. Könnte es nun aber nicht auch so sein, daß diese Ausschaltung durch die eigenen Stoffwechselerzeugnisse des Erregers begünstigt wird? In einer Fleischbrühe, auf der Staphylokokken oder Tuberkelbazillen längere Zeit gewachsen sind, können nach Entfernung der alten Bakterien von neuem die betreffenden Erreger nicht gezüchtet werden. Und das nicht deswegen, weil dem Nährboden wichtige Nährstoffe entzogen sind, sondern weil ihre eigenen Stoffwechselerzeugnisse einem weiteren Wachstum der Erreger hinderlich werden. So könnten manche bisher unerklärlichen Zustände vielleicht auf diesem Wege deutlicher werden. Manche Erreger bleiben im Körper und wirken doch nur zyklisch, ohne daß besondere Körpermaßnahmen nachgewiesen oder dafür verantwortlich gemacht werden könnten. Die augenblickliche Überschwemmung des Körpers mit Stoffwechselerzeugnissen der Erreger könnte das vielleicht erklären (?).

Eine andere Frage:

Wie kommt es, daß Erreger wochenlang fast in derselben Anzahl im Blute sind, obwohl im Blute abgestimmte Kräfte gefunden werden?

Entweder besteht im Körper ein dem Säftestrom schwer zugänglicher Ort, von wo aus ständig die Erreger in den Kreislauf eingeschwemmt werden (z. B. Gallenblase, gelockertes Uterusgewebe). Diese eingeschwemmten Erreger werden im Körper abgetötet, aber durch eine ständige Nachschwemmung entstünde die Täuschung, als blieben sie im Blut erhalten.

Oder aber die nachgewiesenen Immunkörper spielen bei der Abtötung nicht die einzige Rolle. Die Erreger halten andere Abwehrmaßregeln des Körpers fern. Erst wenn es dem Körper gelingt, genügende Mittel aufzubieten, ist der Erreger seiner krankmachenden Fähigkeit beraubt und geht dann zugrunde.

Oder aber die Erreger gewöhnen sich durch längeres Verweilen im Körper an dessen Kräfte. Sie werden körperfest.

Oder aber: die Verfahren, mit denen wir die Blutveränderungen nachweisen, sind in Wirklichkeit gar keine Gradmesser für die Abwehrkräfte. Bei den Toxinerregern geht eine

Heilung Hand in Hand mit den im Blute nachweisbaren Antikörpern; bei den Endotoxinerregern nicht. Die gelösten (humoralen) Antikörper spielen also bei der Abwehr der Toxinerreger die Hauptrolle, weil diese einfacher wirken; die Rolle der humoralen abgestimmten und unabgestimmten Immunkörper bei der Abwehr der Endotoxinerreger ist, wenn auch nicht fraglich, so doch beschränkt.

Bei der so stark ausgesprochenen Pockenimmunität können wir keine starken humoralen Kräfte nachweisen. Auch beim Typhus sind mit unseren Verfahren nur kurze Zeit nach dem Überstehen der Krankheit humorale Immunkräfte nachweisbar. Später kann man sie nicht mehr nachweisen; trotzdem besteht eine starke Typhusimmunität. — Umgekehrt sehen wir, daß das Milzbrandserum zu schützen und zu heilen vermag. Hier bestehen also humorale Immunkörper. Prüfen wir aber das Serum auf bakterienabtötende Eigenschaften, oder auf andere gegen Milzbranderreger gerichtete Kräfte, so kommen wir zu keinem Ergebnis; trotzdem wirkt es ausgezeichnet. — Umgekehrt finden wir bei Typhuskranken eine große Menge von Stoffen, die im Reagenzglas stark erregerfeindlich wirken; trotzdem sterben die Träger.

Wie es auch sei, ob wir die abgestimmten humoralen Immunkräfte nur als Reizvermittler von Erreger zu Zelle oder Träger der Zellantwort ansprechen, oder ob wir ihnen eine aktivere Rolle zuerkennen, jedenfalls sind sie nur ein geringer Teil der Immunitätsbewegungen. Und wenn wir mit ihnen durch Übertragung (passive Immunisierung) einen Schutz setzen können, so wird dieser Schutz nur zum Teil durch das Serum selbst und seine mangelhaft nachweisbaren Abwehrkräfte hervorgerufen, zum Teil aber wird das Serum nur eine Vermittlerrolle spielen, indem es die Zellen umstimmt.

Ist also der Wert der abgestimmten Serumkräfte für die Krankheitsabwehr nur beschränkt, so ist er in unseren Händen für die Diagnose um so wichtiger geworden.

Beschränkt für sich allein ist auch der Wert der unabgestimmten Serumkräfte, ebenso wie die Zellkräfte einzelner Zellen oder Zellverbände. Es ist in dem Wechselspiel auf seiten der Immunität eben ein großes Zusammenspiel da von unabgestimmten und abgestimmten Zell- und Blutkräften. Die harmonische Ordnung dieser Kräfte ist um so schwieriger, weil

auch auf seiten des Angriffs kein einheitlicher, einfacher Vorgang herrscht, vielmehr auch hier verschiedene Kräfte sind: der lebende Erreger, seine Zerfallstoffe, und diese Zerfallstoffe wiederum nicht einheitlich, sondern wieder aus chemisch und biologisch verschiedenen Kraftsystemen (Partialantigenen) zusammengesetzt.

Auch die Einstellung auf diese Teilbestandteile ist wieder schwierig. Denn eine erfolgreiche Immunisierung gegen einen Bestandteil kann durchkreuzt und hintangehalten werden durch einen andern Bestandteil. Diese Regel (Much) ist viel zu wenig beachtet worden. Nur bei Citron finden sich ähnliche Gedankengänge. Sie erschien auch zuerst allzu widerspruchsvoll, als man sie nur vom Körper aus betrachtete. Sieht man sie dagegen vom Erreger aus, so erscheint sie eigentlich selbstverständlich. Denn das „Bestreben" des Erregers ist es ja sicherlich nicht, den Körper zu einer tadellosen und lückenlosen Immunität gegen sich anzuregen. Im Gegenteil. Gelingt es dem Körper, gegen einen oder den anderen Erregerbestandteil oder gegen den ganzen Erreger selbst Abwehrkräfte zu schaffen, so kann es nicht wundernehmen, wenn der Erreger „bestrebt" ist, die Immunisierung hintanzuhalten. Und das gelingt ihm durch bestimmte Abbauverbindungen, wobei Aminosäuren und Fettsäureabkömmlinge eine wichtige Rolle spielen. Aber auch weniger teleologisch betrachtet, kann es nicht wundernehmen, daß Immunkörperbildung gegen einige Bestandteile des Erregers (Partialantigene) durch andere Erregerbestandteile durchkreuzt werden kann. Man muß dabei, wie gesagt, nur nicht vom eigenen Wunsch der Immunisierung, sondern vom Erreger aus die Sache betrachten. Dann wird man der gegenseitigen Durchkreuzung der Bestandteile im Erfolg einer Immunisierung viel mehr Verständnis entgegenbringen und dadurch vielleicht auch im Handeln weiterkommen.

Auch die verschiedenen Lebensäußerungen des Erregers im Kampfe sind nichts anderes als „Partialantigene" im weiteren Sinne. Wer die Erregerwirkung als einheitlich und nicht aus verschiedenen Einzelkräften, eben den Partialantigenen, zusammengesetzt betrachtet, steckt mit seinem biologischen Denken noch sehr in den Kinderschuhen oder in der künstlich verfinsterten Stube des Dogmatismus.

IX.

Wie kann der Körper im Kampfe biologisch unterstützt werden?

Besprechen wir zuerst die

Biologischen Schutzverfahren.

Um diese Frage, wie der Körper biologisch unterstützt werden kann, zu beantworten, müßte man eigentlich alle Verfahren besprechen. Denn alle laufen auf einen Eingriff in das Wechselspiel hinaus, auf eine Hebung der Abwehrkräfte und eine Behebung der Angriffsschädigungen, oder allgemeiner gesagt: auf eine Hebung des Reizzustandes, der Immunität, und eine Behebung der Reizwirkung. Alle zielen auf Wiederherstellung des biologischen Gleichgewichts. Mehr oder weniger alle sind biologisch.

In der Tat müßte ein umfassendes Lehrbuch der pathologischen Biologie so geschrieben werden. Aber das überstiege weit meine Aufgabe.

Nun sind für das eben genannte Ziel zwei verschiedene Wege möglich: Einstellung auf die Behebung des Krankheitsreizes; Einstellung auf die Hebung der Immunkräfte. Beim ersten würde man den Krankheitsreiz unmittelbar bekämpfen und dadurch mittelbar die Abwehrkräfte heben; beim zweiten würde man unmittelbar die Abwehrkräfte heben und mittelbar dadurch den Krankheitsreiz bekämpfen.

Der erste Weg war der der Antitoxine. Die damaligen Erfahrungen lenkten die Blicke einseitig auf ihn, und so versuchte man auch die lebenden Erreger durch vorgebildete Kräfte zu beseitigen, die man dem Körper in Form von „bakterizidem Serum“ zuführte. Das Serum sollte sozusagen den Körper entkeimen. Diese Therapie hat beim Menschen ein großes Fiasko erlebt. Vielleicht wegen der Artfremdheit der verwendeten Tier-

sera. Dagegen muß zugestanden werden, daß von Tier zu Tier und von Mensch zu Mensch günstige Erfolge mit abgestimmten Seris zu erreichen sind. Aber es ist keineswegs bewiesen, daß diese als bakterizide Entkeimung ohne wesentlich aktive Beteiligung des Körpers aufzufassen ist. Vielmehr scheint auch hier die aktive Tätigkeit des Körpers die Hauptrolle zu spielen. — Ganz auf die Erreger eingestellt war auch ursprünglich die Chemotherapie. Man sprach von Sterilisatio magna. Dieser Begriff ist in keiner Weise aufrecht zu erhalten. (Siehe später.) Auch die Chemotherapie läuft auf Reiztherapie hinaus.

Denn den zweiten Weg, die Einstellung unseres Handels auf Hebung der Körperkräfte können wir am besten als Reiztherapie bezeichnen.

Vielleicht lernen wir immer mehr einsehen, daß schließlich alle Therapie Reiztherapie ist (Bier). Selbst dann müßte man sich in einem Buch wie diesem mit Hinweisen darauf begnügen und es den einzelnen Fächern überlassen, ihre besonders geübte Art der Reiztherapie darzulegen. Aber nachdrücklich muß auf den großen biologischen Zusammenhang, auf die allgemeine biologische Grundlage aller Therapie hingewiesen werden. Erst mit dem Wachsen dieser Erkenntnis ist aus den abbauenden Zersplitterungen unserer Zeit wieder aufbauende Einheit möglich. Es muß dann einem aufgeklärter erzogenen Geschlecht überlassen bleiben, die Folgerungen daraus zu ziehen und die Biologie zur Grundlage in Denken und Tat zu machen. Solange die Biologie wie in Deutschland noch ein unselbständiges Anhängsel der Hygiene ist, ist keine Aussicht dazu vorhanden.

Natürlich ist es schwer, bei unserer jetzigen Einstellung aus aller Reiztherapie die herauszustellen, die in die eigentliche Immunitätswissenschaft gehört. Das war leicht, als man unter Immunitätswissenschaft lediglich die spezifischen Vorgänge verstand und die unspezifischen noch gar nicht kannte. Seit wir aber wissen, daß die unabgestimmten im ganzen noch wichtiger sind, sind die Grenzen verwischt.

Will man z. B. die biologischen Mittel besprechen, die zur

Hebung der unabgestimmten Schutzkräfte

dienen können, so müßte man schlechterdings alles besprechen, was zur Kräftigung des Körpers dient, alle körperliche und geistige Diätetik, alle Einzel- und Massenhygiene bis zur Rassenhygiene, alle allgemeine Gymnastik und alle auf einzelne Organe gerichtete

Sorgfalt, alle Ernährungsmaßnahmen, alle Licht- und Luftbehandlung usw.

Fragen wir aber nach den besonderen Aufgaben unserer Sonderwissenschaft, so würden es die sein, erstens den Erfolg aller dieser Maßnahmen für den Einzelnen im Hinblick auf eine eintretende Krankheit biologisch oder besser gesagt pathologisch-biologisch zu begründen, und zweitens neue, besondere Maßregeln einzuführen. Das erste erfordert eine Riesenarbeit, denn es schließt in sich die eine Hauptaufgabe aller pathologischen Biologie. Die pathologische Biologie soll Wege weisen, um alle Maßnahmen, die dem Körper nützlich sind, in der Abwehr von Krankheiten biologisch zu messen und zu bewerten. Alle pathologische Biologie ankert schließlich trotz der weiten Spannung ihrer Aufgaben in dem Einzelnen!

Und die zweite Aufgabe wäre, besondere biologische Wege aufzuweisen für Krankheitsschutz und Krankheitshebung. Um diese Aufgaben zu erfüllen, ist der Einblick in die Vorgänge bei jedem Krankheitsreiz, der Einblick in das Wechselspiel unerläßlich. Macht man sich das klar, dann sieht man erst, wieviel noch zu tun ist.

Auf die erste Aufgabe komme ich noch zurück. Nachdem wir einen allgemeinen Einblick in das Wechselspiel gewonnen haben, fragt es sich nun, ob wir für die zweite Aufgabe besondere biologische Mittel im Sinne der unabgestimmten Immunität zur Verfügung stellen können. Man könnte ja daran denken, neben anderen Kräftigungsmaßnahmen bei einer drohenden Krankheit durch Einspritzung irgend welcher unabgestimmten Reize den unabgestimmten Immunitätszustand zu reizen und damit die Abwehrfähigkeit zu vermehren.

Daß dieser Weg möglich ist, wurde grundlegend dadurch festgestellt, daß es gelingt, Tiere gegen einen höchst ansteckenden und spezifische Veränderungen hervorrufenden Erreger (Gallebazillen) durch Vorbehandlung mit normaler Galle, aber auch mit anderen unabgestimmten Mitteln wie Luftkeime, Lipoide glatt zu immunisieren, und zwar erfolgreicher als mit dem Erreger und seinen Stoffen selbst, oder mit einem abgestimmten Serum (Fraenkel-Much). Auch gegen Milzbrand läßt sich durch andere Keime ein gewisser Schutz erreichen. Adam wies Schutz gegen Typhusbazillen durch Impfung mit einer harmlosen Luftkeimart nach. Issaeff zeigte für verschiedene Erreger, daß eine Impfung mit Harn, Nukleinsäure, Serum, Bouillon, ja mit Kochsalz Schutz

verleihen kann. Offenbar entsteht der Schutz durch den Entzündungsreiz der Einspritzungen, wodurch stärkere Zufuhr oder Bildung von unabgestimmten Abwehrkräften ausgelöst wird. Auch durch Stauung kann man im Versuch einen Schutz des gestauten Teiles nachweisen (cf. Biersche Stauung), offenbar aus demselben Grunde.

Wenn durch künstliche Vermehrung der Alkaleszenz im Blute eine Steigerung der Abwehrfähigkeit erreicht wurde, so dürfte das weniger auf besonders gebildete Abwehrkräfte, sondern auf das Optimum der Wasserstoffionenkonzentration zurückzuführen sein, das, wie wir sahen, für das Erregerleben notwendig und für verschiedene Erreger verschieden ist.

Der Weg ist also möglich. Nur wird man sich nicht wundern dürfen, daß man derartige Reize häufig wiederholen muß, da die unabgestimmte Immunität im ganzen wohl einen hohen Grad erreichen kann, im einzelnen aber gegen einen einzelnen Reiz niemals den Grad der besonders eingestellten abgestimmten Immunität. Dazu ist ihr Amt auch zu vielseitig. Indessen bleibt erst noch festzustellen, wieviel bei jeder abgestimmten Schutzimpfung auf Kosten der unabgestimmten Immunität zu setzen ist, zumal bei all den Krankheiten, wo erfahrungsgemäß die Impfung recht häufig wiederholt werden muß, weil der „abgestimmte" Schutz nur kurze Zeit, höchstens einige Monate anhält!

Das führt uns zur

Hebung der abgestimmten Schutzkräfte (abgestimmte Schutzimpfung).

Ein Körper, der eine Erkrankung überstanden hat, ist für eine geraume Zeit geschützt gegen eine zweite Ansteckung mit demselben Erreger.

Können wir also eine Ansteckung künstlich nachahmen, so können wir erwarten, daß der Körper dann ebenso geschützt wird, wie durch Überstehen einer natürlichen Ansteckung. Diese Nachahmung muß eine Schädigung des Körpers vermeiden. Wir hätten damit den Weg der Schutzimpfung durch aktive Immunisierung.

Wir wissen ferner, daß im Körper natürlich und künstlich immunisierter Lebewesen erregerfeindliche Stoffe vorhanden sind. Diese Stoffe werden wir auf ungeschützte Lebewesen zu

übertragen versuchen. Damit hätten wir den Weg der Schutzimpfung durch passive Immunisierung.

Beide Wege sind der Natur abgelauscht.

Betrachten wir zuerst

1. die Schutzimpfung durch selbsttätige (aktive) Immunisierung.

1. Durch Einspritzung unabgeschwächter Erreger. Die meisten Endotoxinerreger wirken erst bei einer bestimmten Menge tödlich. Das liegt ja in dem Wesen der Ansteckung. Bleibt man unterhalb der tödlichen Bakterienmenge, so treten nur Krankheitserscheinungen auf, die überwunden werden. Geht man mit der Menge noch weiter herunter, so bleibt der Körper klinisch gesund, zeigt aber durch die Ausbildung abgestimmter Immunkörper, daß die Einspritzung selbst dieser kleinen Erregermenge nicht spurlos an ihm vorübergegangen ist.

Derartige unschädliche Mengen benutzt man zur Erzeugung der Schutzkräfte. Man muß demnach zuerst die tödliche Mindestmenge einer bestimmten Züchtung auswerten. Das geschieht in ähnlicher Weise wie die Bestimmung des direkten Giftwertes. Man kann von Fleischbrühe- oder Agarzüchtungen ausgehen, die eine bestimmte Zeit gewachsen sind. Die Agarzüchtungen wiegt man am besten ab und macht sich davon eine Aufschwemmung. Dann kann man ganz genau bestimmen, wieviel Gramm Bazillen die tödliche Mindestmenge für eine Tierart darstellen. Die Berechnung erfolgt wieder auf Gramm lebenden Tiergewichtes. Für ein Meerschweinchen von 500 g nimmt man also die doppelte Menge wie für ein solches von 250 g. Am empfehlenswertesten ist es aber, für einen Versuch möglichst gleichschwere Tiere zu verwenden. Ein Beispiel möge zur Erläuterung dienen:

Meerschwein	1	(240 g) bekommt in den Bauch	0,0001 g	Kolibazillen 2 täg.	—	tot nach 18 Stunden
„	2	„ „ „ „ „	0,00001 g	„ „	—	„ „ 48 „
„	3	„ „ „ „ „	0,000005 g	„ „	—	„ „ 4 Tagen
„	4	„ „ „ „ „	0,000001 g	„ „	—	schwer krank, lebt.

Für diese Kolizüchtung liegt also die tödliche Mindestmenge bei zweitägigem Wachstum auf Agar und bei Bauchhöhlenimpfung zwischen 0,000 005 und 0,000 001 g Bazillen. Ich würde also bei Immunisierungsversuchen mit einer Menge anfangen, die unterhalb von 0,000 001 g liegt. Bei großen Tieren kann man eine derartige Auswertung natürlich nicht machen. Man bedient sich deshalb bei ihnen auch nur ungern ausschließlich der virulenten

Züchtungen, zumal einem genügend andere ungefährlichere Verfahren zur Verfügung stehen, auf die wir gleich zu sprechen kommen werden.

Wichtig bei der Feststellung der tödlichen Mindestmenge ist der Ort der Einverleibung. So sind manche Bakterien von der Blutbahn aus virulenter als von der Bauchhöhle oder vom Unterhautgewebe aus.

Das Verdienst, diese Erfahrung praktisch bei der Cholera benutzt zu haben, gebührt Ferran. Man impft unabgeschwächte Cholerabazillen dem Menschen unter die Haut, weil sie von hier aus nicht zu der gefährlichen Erkrankung führen können. Sie werden dort vernichtet.

Will man ein Tier lediglich deswegen aktiv immunisieren, um es selbst zu schützen, so genügt unter Umständen die einmalige Einspritzung einer untertödlichen Menge. Doch kann man auch die Einspritzung in geeigneten Zwischenräumen wiederholen und tut dann gut, beim zweiten Male die Menge zu steigern. — Kommt es einem aber darauf an, ein möglichst hochwertiges Serum zu gewinnen, das man auch für Übertragungen auf andere Wesen benutzen will, so wird man das Tier an immer größere Bazillenmengen gewöhnen. Man kommt dann durch allmähliche Steigerung dahin, daß die Tiere das Hundertfache der tödlichen Mindestmenge und noch mehr vertragen.

Die beste Immunität tritt ein, wenn man die Erreger in die Blutbahn bringt.

Diese Art der Immunkörpererzeugung ausschließlich durch unabgeschwächte Erreger ist offenbar am einfachsten. Sie ist der Natur abgelauscht. Tritt sie doch überall dort in Kraft, wo auf natürlichem Wege Immunisierungen durch Überstehen einer leichteren oder auch schwereren Ansteckung zustande kommen, bei allen Selbstimmunisierungen, wie wir solche beispielsweise in der Tuberkuloseimmunität des Menschen vor uns haben.

Für die künstliche aktive Immunisierung des Menschen wird dieses Vorgehen in den meisten Fällen zu gefährlich sein, da ein Erreger bei einem Menschen eine unvorhergesehene Virulenz annehmen kann (vgl. Absatz III). Man braucht aber trotzdem nicht auf die künstliche Immunisierung mit unabgeschwächten Keimen zu verzichten, muß dann nur Abänderungen anwenden, die wir gleich kennenlernen werden.

Angewandt wird die Impfung bei Tierkrankheiten (Lungenseuche, Küstenfieber und Pest der Rinder, Texasfieber).

Es ist nicht zu leugnen, daß die Impfung mit unabgeschwächten Erregern den größten Erfolg versprechen muß. Denn die virulenten Erreger entfalten im Körper eben alle Fähigkeiten, die sie widerstandsfähig machen. Und so hat der Körper auch Gelegenheit, sich gegen alle Kräfte der Erreger zu schützen, sich auf alle einzustellen. Alle diese verschiedenen Erregerfähigkeiten sind eben „Partialantigene", und gegen alle gilt es sich zu wehren. Das erklärt auch, weshalb die Schutzimpfung mit **lebenden** Keimen allemal besser wirkt als mit toten, und weshalb der Schutz nach überstandener Krankheit stets größer ist als der künstlich erzeugte, mag dieser noch so gut sein.

2. Offenbar können aber auch **abgeschwächte** Erreger dem Körper noch genügend Reize zur Bildung einer geschlossenen Schutzimmunität zuführen. Das wäre der zweite Weg.

Die Abschwächung kann künstlich herbeigeführt werden, indem man beispielsweise die Erreger auf alkoholhaltigen Nährböden oder bei höheren Wärmegraden züchtet. Ein Vorbild ist die Pasteursche Milzbrand-Schutzimpfung; die Milzbrandbazillen sind künstlich durch Züchtung bei höheren Wärmegraden abgeschwächt. Oder Calmettes Impfung gegen Rindertuberkulose, wo lebende, künstlich durch Nährbodenzusätze abgeschwächte Rindertuberkelbazillen verimpft werden, die keine Tuberkuloseerkrankung, wohl aber Tuberkuloseschutz machen.

Man kann sich aber auch der natürlich abgeschwächten Erreger bedienen. Ein Vorbild dafür ist die Behringsche Rindertuberkuloseschutzimpfung, bei der man die Rinder mit menschlichen Tuberkelbazillen behandelt. Diese Bazillen stellen für das Rind einen natürlich abgeschwächten Tuberkuloseerreger dar. Ein Seitenstück auf dem Gebiete der Protozoenkrankheiten bietet die Jennersche Pockenschutzimpfung: die Lymphe der Kälberpocken ist für den Menschen ein auf natürlichem Wege abgeschwächter Ansteckungsstoff.

Die mit solchen abgeschwächten Erregern erzeugte Immunität richtet sich auch gegen eine Ansteckung mit vollkräftigen Erregern.

Hat man durch abgeschwächte Erreger einen genügenden Grad von Immunität erzeugt, kann man die Immunität noch

durch weitere Einspritzungen virulenter Erreger zu steigern versuchen.

Eine Abschwächung kann erzielt werden durch Zusätze zum Nährboden, durch Züchtung bei höheren Wärmegraden, durch Wärmeeinwirkung, durch Übertragung auf weniger empfängliche Tiere, durch Eintrocknung, durch Einwirkung von Licht, Elektrizität, Druck und Chemikalien.

Einzelheiten im letzten Abschnitt. Geübt wird diese Art der Impfung bei Pocken, Wut, Milzbrand, Rindertuberkulose, Pest, Schweinerotlauf, Rauschbrand. Die Namen Jenner und Pasteur sind damit allezeit verbunden.

3. Statt der abgeschwächten kann man auch **abgetötete** Krankheitserreger verwenden. Die Abtötung soll die Lebensfähigkeit, aber nicht die Reizfähigkeit der Erreger vernichten. Ein ganz reizloser Erreger wird eben durch die Leukozyten ausgeschieden, ohne wesentliche Spuren von Immunitätserscheinungen zu hinterlassen. Man erreicht das, indem man die feuchten Erreger mehrere Stunden auf 55^0—70^0 je nach ihrer Art, trockene auf 100^0 bis 120^0 erhitzt oder sie durch Zusatz eines Desinfizienz abtötet. Von dem so erhaltenen Impfstoff kann man dann gleich von vornherein größere Mengen einspritzen und sehr schnell mit der Menge steigen, man kann aber auch denselben Erfolg mit sehr kleinen Mengen haben.

Diese durch abgetötete Erreger hervorgerufene Immunisierung kann man ebenfalls verbinden mit der Einspritzung virulenter Keime, die dann erfolgen kann, wenn eine nötige Grundimmunität geschaffen ist.

Abgeschwächte Krankheitserreger hat man ursprünglich Vakzine genannt und diesen Namen dem großartigsten Beispiele einer aktiven Immunisierung, der Schutzpockenimpfung, entnommen. Bei ihr wird der abgeschwächte Ansteckungsstoff von der Kuh (vacca) gewonnen. Neuerdings bezeichnet man auch die Immunisierung mit abgetöteten Krankheitserregern oder Erregerbestandteilen als Vakzinierung. Wir können also die aktive Immunisierung mit Krankheitserregern auch Vakzineschutzimpfung nennen, im Gegensatz zur später zu beschreibenden Vakzineheilimpfung.

Durch Vorbehandlung mit abgetöteten Erregern kann man auch ein hochwertiges Serum zu gewinnen versuchen. Am besten gibt man dann den Impfstoff in die Vene. Gegen einige Erreger wird eine günstige Immunkörperbildung nur bei Einverleibung

sehr kleiner Mengen erzielt; bei anderen muß man sehr große Mengen gebrauchen. Man kann Pferden bis 20 Agarzüchtungen auf einmal geben. Merkwürdigerweise antworten die Tiere darauf nur mit schnell vorübergehenden Krämpfen (Überempfindlichkeitserscheinung) und eintägigem Fieber. Zu einem Endotoxintode kommt es nicht, trotzdem die Tiere über Immunkörper verfügen und die Erreger schnell beseitigt werden.

Geübt wird diese Art der Impfung bei Cholera, Typhus, Pest, Ruhr (Kolitis).

4. Impfung mit **aufgeschlossenen Leibesbestandteilen** der Erreger. Der Körper vermag auf aufgeschlossene Stoffe besser zu antworten als auf ungelöste. Corpora non agunt, nisi soluta.

Es sind hierbei nur zwei Schwierigkeiten vorhanden. Erstens muß die Aufschließung der Erreger möglichst vollständig sein. Und zweitens darf durch die Aufschließung die immunisierende Fähigkeit der gewonnenen Stoffe nicht beeinträchtigt sein. Diese beiden Schwierigkeiten zu vermeiden, war viel Arbeit nötig. Alle bisherigen Verfahren bedeuten nur Anfänge, bis es Deycke und Much gelang, die Erreger durch Behandlung mit **schwachen Säuren** in wünschenswerter Weise aufzuschließen.

Behandelt man Erreger mit schwachen Säuren (Milchsäure), so bekommt man zwei Teile: eine klare Lösung und einen Rückstand. Die Lösung enthält abgebaute Eiweißstoffe (Peptone, Aminosäuren usw.) und schwach giftige Bestandteile, sie gibt eine Ninhydrinreaktion; der Rückstand enthält höhere Eiweiß- und Fettkörper, er gibt nie eine Ninhydrinreaktion.

Es zeigt sich nun, daß sich Lösung und Rückstand, die im Erregerleibe eine Einheit bilden, für die Immunisierung häufig gegenseitig ungünstig beeinflussen. Diese schon erwähnte Erscheinung, die vom Bakterium aus betrachtet verständlich erscheint, konnte auf die Wirkung der unabgestimmten Eiweißabbaustoffe (Aminosäuren) zurückgeführt werden. Es ist eine Durchkreuzung der Wirkungen.

Behandelt man nun Tiere getrennt teils mit Lösung, teils mit Rückstand vor, so findet man folgendes: Gegen manche Erreger kann man nur mit der Lösung, gegen andere nur mit dem Rückstand immunisieren. So wird beispielsweise Diphtherieimmunität nur durch die Lösung, Paratyphusimmunität nur durch den Rückstand erzeugt. Es sind das also grundsätzliche Unterschiede.

Man kann die Trennung auch noch weiter führen, und den Rückstand in einen Eiweiß- und Fettbestandteil spalten. Der Fettbestandteil enthält bei den nichtsäurefesten Spaltpilzen größtenteils Lipoide; bei den säurefesten enthält er zudem noch Neutralfette und hochmolekuläre Alkohole. Auch diese kann man wieder von den Lipoiden trennen.

So kommt man zu den verschiedenen Teilbestandteilen, den **Partialantigenen.**

Jedes dieser Partialantigene kann einen eigenen Immunkörper bilden.

Die Immunisierung mit den Partialantigenen ist vollkommen unschädlich.

Die sogenannten „Aggressine" und ihre Brauchbarkeit zur Immunisierung erwähnte ich schon. Mit welchem der Partialantigene sie gleichsinnig sind, muß noch festgestellt werden.

II. Schutzimpfung durch übertragene (passive) Immunisierung.

Hierzu bedient man sich des Serums vorbehandelter Tiere und spritzt es nicht geschützten Tieren ein. Der dadurch übertragene Schutz ist um so haltbarer, je weniger artfremd das Serum ist. (Erklärung Kap. IV.)

Diese Art der Impfung ist wenig geübt (Pest, Schweineseuche, Schweinepest). Die Gründe ihrer Mangelhaftigkeit sind mehrfach erwähnt. S. auch später.

III. Schutzimpfung durch Verbindung beider Immunisierungsarten (Simultanimpfung).

Verbindet man aktive und passive Immunisierung (Simultanimpfung), so hat man Aussicht, den Schutz wirksamer zu gestalten. Man geht dann so vor, daß man dem Körper Serum eines aktiv immunisierten Tieres gleichzeitig mit Erregern zusammen einspritzt. Dadurch werden häufig die örtlichen Reizerscheinungen, die eine alleinige Einspritzung von Erregern hervorbringen kann, vermieden und dem Körper schon vorgebildete Schutzstoffe zugeführt, wodurch, wie es scheint, die Bildung eigener Schutzstoffe beschleunigt wird. Gleichzeitig ist der Körper dadurch in der Zeit, die bis zur Bildung eigener Schutzstoffe vergeht, schon geschützt. Denn bis zur Bildung eigener Immunstoffe vergeht immer einige Zeit nach der Einspritzung.

(bis zu mehreren Tagen). Kommt also in diesem Zeitraum eine Ansteckung vor, so kann diese in einem lediglich mit Erregerbestandteilen behandelten Körper ebenso leicht haften, wie in einem nichtbehandelten. Es erscheint demnach gut, wenn man auch für diese Übergangszeit einen leidlichen Schutz verleiht.

Man kann zur Simultanimpfung unabgeschwächte, abgeschwächte, abgetötete Erreger und Partialantigene verwenden. —

Um eine unnötige Einverleibung artfremden Serums zu sparen, kann man auch so vorgehen, daß man die Erreger mit ihren Immunkörpern belädt. Läßt man nämlich ein Immunserum auf die zugehörigen Erreger im Glase einwirken, so kommt es zu einer gegenseitigen Bindung von Immunkörper und Erreger. Man kann nun den größten Teil des Serums abzentrifugieren; der Bodensatz enthält die mit ihren Immunkörpern beladenen Erreger. Man spricht dann von „**sensibilisierten**" Erregern.

Die so beladenen Erreger wirken offenbar schneller als nicht beladene. Eine eigentliche Simultanimpfung mit dem Vorzuge des Schutzes auch in der Übergangszeit bedeutet die Impfung mit sensibilisierten Erregern nicht; wohl aber eine abgekürzte aktive Immunisierung.

Mit dem zugehörigen Immunkörper kann man natürlich sowohl vollkräftige, wie abgeschwächte, wie abgetötete Erreger, wie Partialantigene beladen (sensibilisieren).

Geübt ist die Simultanimpfung bei Pest, Typhus, Cholera, Ruhr, Tuberkulose (Diphtherie s. vorher), Schweinerotlauf, Rinderpest, Pferdesterbe, Milzbrand, Rauschbrand, Wut.

Biologische Heilverfahren.

1. Spezifische Serum-Heilimpfung.

Nachdem durch die antitoxischen Heilsera die Immunitätswissenschaft überhaupt erst begründet war, lag es nur zu nahe, die gewonnenen Richtlinien auch bei anderen Krankheiten weiter zu verfolgen. Mit großen Hoffnungen ging man auch an die Serumbekämpfung der Endotoxinerreger. Man glaubte mit Seris, die gegen die Erreger irgendwie gerichtet sind, dahin zu kommen, den Körper zu entkeimen und sprach im Gegensatz zu den antitoxischen von erregerfeindlichen (antibakteriellen) Seris. Welche Hoffnungen man in diese Therapie setzte, zeigt die Tatsache, daß der Markt noch wimmelt von den verschiedensten

Heilseris und daß immer wieder neue auf den Markt geworfen werden. Es gibt Sera gegen alle Kokken, gegen Koli, gegen Pest, gegen Milzbrand, Rotlauf und andere Tierkrankheiten, gegen Heufieber, gegen Krebs usw.

Die Wirkung erregerfeindlicher Sera hat man auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. Wies man bakterienabtötende Kräfte in ihnen nach, so nannte man sie bakterizide (oder bakteriolytische) Sera, wies man vorbereitende Fähigkeiten nach für die Erregeraufnahme in Leukozyten, nannte man sie bakteriotrop, und wo man die Wirkung überhaupt nicht erklären konnte, sprach man von antiinfektiösen Seris.

Alle diese Namen sagen im Grunde genommen gar nichts. Denn wir können die Wirkung im Körper nicht zergliedern. Wir wissen nur, daß diese Wirkung wenigstens beim Menschen außerordentlich zweifelhaft ist, und daß unsere alleinige Einstellung auf die Erreger ein gründlicher Irrweg war.

Wenn diese Sera wirken, so ist es noch gar nicht ausgemacht, daß dies ganz gegen die Erwartung geschieht, indem sie sich nämlich gar nicht unmittelbar gegen die Erreger richten, höchstens mittelbar, indem sie unmittelbar auf den Körper als Reiz wirken.

Auch ist die Wertbestimmung aller erregerfeindlichen Sera höchst unsicher. Man hat dazu herangezogen die Bestimmung ihres Gehaltes an Immunkörpern im Reagenzglasversuch: Bestimmung der bakteriziden, agglutinierenden, opsonierenden, komplementbindenden Eigenschaften. Das gibt überhaupt keinen Anhalt für ihre Wirkung beim Menschen. Ferner den Pfeifferschen Versuch (s. später). Ebenso zweifelhafter Anhalt. Beweisend ist nur der Tierversuch. Aber dieser hat nur bindende Gültigkeit für die geprüfte Tierart. Rückschlüsse auf den Menschen erlaubt er keineswegs. Auch nicht solche auf andere Tierarten. Wenn sich also ein Serum im Versuch bei der Maus als noch so tadelloses Antipneumokokkenserum erweist, so ist dadurch noch nicht im geringsten die Berechtigung abzuleiten, es auch als Antipneumokokkenserum für den Menschen zu bezeichnen.

So ist es also verständlich, daß die Blicke zuerst schüchtern, dann immer mehr bewußt sich von der linken Seite des Kampfes auf die rechte einstellten, d. h. auf die Körperkräfte. Und da man mit der spezifischen Vakzineschutzimpfung so günstige Erfolge hatte, so versuchte man auch eine Benutzung der Vakzine zu

Heilzwecken, also eine Vakzinetherapie oder Vakzineheilimpfung. Ein Weg, der zuerst etwas sonderbar anmutet, schließlich aber auf uralte isotherapeutische und homöotherapeutische Prinzipien zurückgeht.

Aber auch auf diesem Wege stieß man bald wieder auf Mauern, wofür eine erneute Einseitigkeit der Wegrichtung die Schuld trug. Denn man hatte sich nun wieder einseitig auf die abgestimmten (spezifischen) Erscheinungen eingestellt. Erst als es gelang, diese Mauern zu durchbrechen, bekam man einigermaßen die Bahn frei, allerdings nun auch so frei, daß sie jetzt zum Tummelplatz hemmungsloser Hoffnungen, Pläne, Unternehmungen und Spekulationen zu werden droht, so daß es mehr denn je an der Zeit ist, hier klare und gediegene Ordnung aus rein wissenschaftlicher Überschau zu schaffen.

So ist der Weg von der spezifischen Serumheilimpfung über die spezifische Vakzineheilimpfung zur unspezifischen Vakzineheilimpfung. Und damit hätten wir uns dann wieder einmal hübsch im Kreis oder in der Spirale gedreht. Denn das letzte Verfahren ist uralt. Die abgestimmte und unabgestimmte Vakzineheilimpfung kann man auch als spezielle biologische Reiztherapie bezeichnen. Wahrscheinlich ist auch die Heilimpfung mit erregerfeindlichen Seris nichts weiter als eine solche. Ob sie dabei überhaupt spezifisch wirkt, muß für die meisten dieser Sera beim Menschen wohl verneint werden.

Doch bevor wir zur speziellen Reiztherapie übergehen, noch einiges über:

2. Die Grenzen der abgestimmten, erregerfeindlichen Schutz- und Heilimpfung.

Wir sahen, daß die Schutzimpfung durch Erreger (Vakzineschutzimpfung) der Natur abgelauscht ist. Hier besorgt der Körper das ganze Geschäft. Die Zellen werden immun. Die Immunität ist an die körpereigenen Kraftsysteme geknüpft. Die Erfolge also zum Teil außerordentlich.

Es gibt aber Grenzen. Das ist selbstverständlich. Aber man muß sich ihrer bewußt sein. Ich will einige aufführen.

Nehmen wir an, der Körper verfüge über genügende Immunstoffe. Dann können verschiedene Verhältnisse eintreten, je nach der Menge der später eindringenden Erreger.

Bei geringer Menge werden die Keime sofort abgetötet und abgebaut. Die dabei in Freiheit gesetzten Zerfallsgifte werden

durch die Abwehrmaßregeln des Körpers unschädlich gemacht, so daß es höchstens zu einer kurzdauernden Allgemeinreizung, aber nicht zum Tode kommt. Der Körper ist dann nach dem Abklingen der Reizung sowohl die Erreger wie die Zerfallsgifte los. Die Ansteckung ist überwunden.

Anders bei großer Menge des Ansteckungsstoffes. Auch dann kommt es zu einer schnellen Abtötung und Auflösung der eingebrachten Krankheitserreger. Dabei wird aber eine Masse von Zerfallsgiften frei. Es kann einmal der Fall eintreten, daß sich der Körper gegen die Überschwemmung nicht wehren kann. Dann geht er an plötzlicher Vergiftung zugrunde. — Eine Ansteckung mit großen Mengen verläuft ganz anders beim immunisierten Tiere als beim nichtimmunisierten. Beim nichtimmunisierten werden die massig eingebrachten Erreger nicht sofort aufgelöst, sondern sie vermehren sich, und allmählich tritt der Tod ein. Blut und Organe sind mit Erregern überschwemmt. — Das immunisierte Tier dagegen vernichtet die Erreger, kann aber dadurch unter Umständen um so früher der Zerfallsgiftwirkung erliegen. Blut und Organe sind alsdann entweder völlig frei von Erregern, oder beherbergen nur sehr wenige. Die Ursache des Todes ist eine akute Vergiftung. Und das alles lediglich, weil das Tier immunisiert war.

Dieser scheinbare Widerspruch ist der Kernpunkt der Lehre von den Zerfallsgift(Endotoxin)erregern.

Für den Fernerstehenden wird er noch verwunderlicher, wenn er folgerichtig zu Ende gedacht wird. Dann kommt man zu folgendem Schlusse: Will ich erfahren, ob ein Tier über eine große Menge von Immunkräften verfügt, und es kommt mir nur auf die Feststellung dieser Tatsache und weiter nicht auf das Leben des Tieres an, so brauche ich es bloß mit einer massigen Erregermenge zu prüfen. Stirbt es nicht schnell, so hat es wenig oder keine Immunkräfte; stirbt es aber an akuter Vergiftung, so verfügt es über Immunkräfte.

Zwischen diesen beiden äußersten Endpunkten können die verschiedensten Abstufungen bestehen. Darauf genauer einzugehen, ist hier nicht der Ort, zumal die Frage bisher nur von einer Seite betrachtet wurde, nämlich nur unter Berücksichtigung der Erreger. Betrachtet man auch die andere Seite, den Körper, so werden die Verhältnisse wesentlich verwickelter.

Daß ein Körper besser immunisierbar ist als ein anderer, ist ohne weiteres verständlich. Es gibt aber auch Fälle, wo zwei

Tiere scheinbar gleichmäßig immunisiert sind. Die Menge der nachweisbaren Immunkörper im Blute ist gleich. Werden sie mit derselben Erregermenge eingespritzt, so kann es begegnen, daß ein Tier stirbt, während das andere am Leben bleibt. Die erregerfeindlichen Blutimmunkörper sind eben nicht die einzigen Waffen. Die nicht meßbare Fähigkeit zur Zerfallsgiftvernichtung will auch berücksichtigt werden, vor allem aber die Zellimmunität und die Fähigkeit, von den Abwehrkräften Gebrauch zu machen.

Erschwert wird die Sachlage noch durch bestimmte Eigenschaften der Erreger selbst, vor allem durch die schon beschriebene Polyvalenz der Stämme. Besonders Streptokokken, Pneumokokken und Kolibazillen zeigen diese Neigung zur Polyvalenz. Der Schutz gegen einen Pneumokokkenstamm erstreckt sich nicht gegen alle Pneumokokken.

Immerhin aber kann man sagen, daß unter natürlichen Ansteckungsbedingungen der geschilderte scheinbare Widerspruch nur ausnahmsweise festgestellt wird, da die Ansteckungsmenge nur sehr selten oder fast nie so massig ist. Deshalb feiert die aktive Immunisierung in der Praxis durchaus ihre Triumphe. —

Diese Überlegungen gelten also vor allem nur für die künstliche Ansteckung und für die spezifische Immunität. Dagegen haben sie vielleicht auch Bedeutung für die natürliche Ansteckung, aber dann nur für die unabgestimmte Immunität. Ich meine die Bevorzugung der Kräftigen. Bei manchen Seuchen sind die Kräftigen viel mehr geschädigt als die Schwachen. Was für die künstliche Immunität, gilt auch für die natürliche, und was für die abgestimmte gilt, gilt auch für die unabgestimmte. Gerade die Kräftigen können über starke, unabgestimmte Abwehrkräfte verfügen. Dadurch kommt es zu einer schnellen Vernichtung der Gegner und Überschwemmung mit Zerfallsgiften (Grippe, Grippepneumonie, Scharlach).

Auffallend bleibt dabei nur, daß es bestimmte Krankheiten sind, bei denen diese Erscheinung fast regelmäßig eintritt, während bei anderen Erregerangriffen die Kräftigsten wieder die Abwehrfähigsten sind. Aber diese ganze Erscheinung ist überhaupt noch viel zu wenig klinisch-biologisch beachtet, denn auch bei anderen Krankheiten findet man, wenn man darauf achtet, bei gleicher Ansteckung aus derselben Quelle manchmal eine stärkere Beeinträchtigung der Kräftigen. Natürlich kann die Menge der Er-

reger dafür herangezogen werden. Aber sicher erklärt das nicht alles. Zumal deswegen nicht, da diese Bevorzugung der Kräftigen bei anderen Krankheiten ja die Regel ist. Übrigens spricht diese Erscheinung deutlich zugunsten der „unabgestimmten Immunität" gegenüber der „Protoplasma- oder Zellaktivierung". Eine allgemeine Zellaktivierung würde diesen Leuten nur schaden; dagegen kann man ihnen helfen, wenn man lediglich die Kraftsysteme der unabgestimmten Immunität in der Zelle aktiviert (Giftausschaltung).

Möglich also, daß bei Influenza, Influenzapneumonie und Scharlach besonders viel Erreger in den Körper dringen. Möglich aber auch, daß hier noch besondere Verhältnisse vorliegen. Verhältnisse etwa in dem Sinne, daß manche Krankheiten mehr positiver, andere mehr negativer Art sind. D. h. manche Erreger wirken mehr im Sinne einer Überreizung, andere mehr im Sinne einer Unterreizung.

Ein überernährter Körper ist schon an sich überreizt. Trifft ihn nun gar eine positive Krankheit (und Pneumonie und Scharlach gehören dazu), so ist er im höchsten Maße gefährdet, während ein schwächlicher, mehr dem negativen Zustande zuneigender Körper durch eine positive Krankheit viel weniger gefährdet sein muß. Umgekehrt bei den negativen Krankheiten. Eine Fastenkur kann also unter Umständen die Abwehrkräfte geradezu steigern! Hier ist noch so viel zu erforschen und zu erfahren, was bisher entweder ganz unbeachtet oder unerklärt war. Hier gilt es ganz besonders dem Wechselspiel nachzugehen und auf die Spur zu kommen. —

Während die aktive Immunisierung oft einen fast vollendeten Schutz verleiht, genügt der Schutz, der durch passive Immunisierung übertragen wird, nur in wenigen Fällen. Jedenfalls aber sprechen diese wenigen Fälle dafür, daß die Übertragung eines Schutzes durch Serum möglich ist. Entweder spielen bei solchen günstigen Krankheiten die zellulären Immunkörper eine geringere Rolle, oder, was wahrscheinlicher ist, das betreffende Serum ist fähig, die Zellimmunität ausreichend hervorzurufen.

Wenn das Serum immunisierter Lebewesen in vielen anderen Fällen als Schutzmittel versagt, so kann das verschiedene Gründe haben.

1. Es wäre daran zu denken, daß das immunisierte Tier für sich wohl genügend Immunstoffe besitzt, daß diese aber in der zu verwendenden Serummenge nicht ausreichend sind, um auch ein anderes Tier zu schützen.

2. Viel weiter helfen uns die Partialantigene; denn wenn wir sehen, daß jedes Partialantigen einen eigenen Immunkörper (Partialantikörper) hervorbringen kann, so ergibt sich daraus ohne weiteres, daß ein Serum nur dann als ein Immunserum bezeichnet werden kann, wenn es Partialantikörper gegen alle Partialantigene enthält (Much).

Man kann beispielsweise in einem Serum sehr wohl Antikörper gegen Tuberkelbazillenaufschwemmung nachweisen, aber bei der Prüfung mit Partialantigenen ist nur der eine oder der andere Partialantikörper vorhanden. Man ginge fehl, wenn man schlösse: Das betreffende Immunserum enthält Immunkörper gegen Tuberkelbazillenaufschwemmung, folglich muß es gegen Tuberkelbazillen wirksam sein. Vielmehr muß geschlossen werden: Nur wenn alle Partialantikörper vorhanden sind, kann das Serum sich gegen eine Tuberkelbazillenansteckung richten. Ein einzelner oder zwei Partialantikörper genügen nicht. Wenn nur ein einzelner Antikörper vorhanden ist, kann aber schon eine Reaktion mit Tuberkelbazillenaufschwemmung bei unseren Nachweisverfahren eintreten, da ja in der Aufschwemmung das betreffende Partialantigen vorhanden ist. Die Prüfung eines Serums gegen Tuberkelbazillenaufschwemmung hat also nur vorbereitenden Wert. Die endgültige Aufklärung liefert erst die Prüfung auf die Partialantikörper. Much fand folgendes:

Untersucht man das Blut eines Kranken zu verschiedenen Zeiten, so erhebt man nicht immer dieselben Befunde. Zu einer Zeit sind sämtliche Partialantikörper darin vorhanden, zu einer anderen nur einige und zu einer dritten womöglich gar keine. Ein solches Plasma wurde von uns mit einer überaus großen Menge von Tuberkelbazillen gemischt (0,005 g) und Meerschweinchen eingespritzt, und zwar wurde das Plasma in verschiedenen Zeitabschnitten entnommen und vor der Einspritzung genau auf seine Partialantikörper untersucht. Es gingen dann sämtliche Tiere an ausgedehnter Tuberkulose zugrunde, wenn in dem Menschenplasma nichts oder nur ein Teil von Antikörpern vorhanden war. Dagegen übte das Plasma in einigen Fällen eine Kraft aus, wenn die Summe der Partialantikörper im Plasma

vorhanden war. Die damit eingespritzten Tiere bekamen trotz der Menge der eingespritzten Erreger keine Tuberkulose.

D. h. also: Was wir bisher als Immunserum bezeichneten, ist nicht immer ein solches. Die Prüfung gegen Bazillenaufschwemmung oder einen einzelnen Bestandteil genügt nicht. Erst wenn die Summe der Partialantikörper vorhanden ist, können wir folgerichtigerweise von einem Immunserum sprechen.

3. Hat man nun ein solches Immunserum, so sieht man, daß auch damit längst nicht immer eine passive Immunisierung möglich ist. Es muß also etwas fehlen, außer dem Immunserum noch etwas fehlen. Und das führt uns zur Zellimmunität.

Dies alles gilt schon für die Übertragung arteigener Sera. Für artfremde Sera kommt noch hinzu:

4. Die Artfremdheit des Serums. Indessen kann das allein der Grund nicht sein, denn mit dem Serum hochgradig tuberkuloseimmunisierter Rinder gelingt es beispielsweise nur ganz ausnahmsweise, dic Immunität auf gesunde Rinder zu übertragen.

5. Ambozeptor und Komplement. Wir sahen wie prompt die antitoxischen Sera bei verschiedenen Tierarten und auch beim Menschen (Tetanus) wirken können. Die antitoxischen Sera stammen zwar auch von Tieren, aber ihre Wirkung ist einfach; der unbeständige Serumanteil spielt bei ihnen keine Rolle: sie wirken ohne Komplement. Die Wirkung der erregerfeindlichen Sera dagegen setzt sich, wie wir sahen, aus zwei Unterwirkungen zusammen, die an einen beständigen und einen unbeständigen Anteil gebunden sind: sie wirken mit Komplement. Die Komplementkraft geht bei längerem Stehen dem Serum verloren. Bei der Serumeinspritzung hofft man demnach, der Mensch werde das Komplement ergänzen. Diese Hoffnung scheint sich aber für den Menschen nicht zu erfüllen. Man würde demnach mit Menschen- oder Affenserum weiterkommen, natürlich auch wieder nur bei einzelnen dafür geeigneten Krankheiten. —

Für die Heilwirkung eines Immunserums gilt dasselbe wie für die Schutzimpfung, nur engen hier noch mehr Grenzen.

Vermehren sich in einem überfallenen Körper die Erreger, so befindet man sich häufig in derselben Lage, wie bei der aktiven Immunisierung, wenn die Ansteckung massig ist. Deshalb kann man zuweilen mehr schaden als nützen.

Der Erfolg einer Serumeinspritzung wird also abhängig sein von der Menge der Erreger. Beim Vorhandensein geringer Mengen wird das Serum günstig wirken können; bei großen Mengen vielfach ungünstig: der Körper wird dann von Zerfallsgiften überschwemmt.

Es wird weiterhin darauf ankommen, ob der Körper von dem eingebrachten Serum Gebrauch machen kann. Was nützt ein Schwert, wenn ich es nicht führen kann?

Ferner befinden sich die Erreger manchmal an Körperstellen, wohin das Serum gar nicht gelangen kann (Darm, Abszesse).

* *
*

Könnte man sich nun nicht durch Übertragung der Zellimmunität helfen?

Die Zellimmunität wird am besten durch folgende Beobachtungen bewiesen (Römer, Much): Tuberkuloseimmunisierte Ziegen oder Schafe hatten nach der Behandlung sämtliche Partialantikörper im Blute. Zu dieser Zeit hatte das Blutplasma ausgesprochene Schutzwirkung für andere Tiere. Dann verschwanden die Partialantikörper ganz oder teilweise aus dem Blute der Ziegen. Das Blut schützte nicht mehr andere Tiere; die Ziegen selbst aber erwiesen sich bei einer Ansteckung mit Tuberkelbazillen als vollkommen tuberkuloseimmun. Auch Beobachtungen an Menschen sind in ähnlicher Weise zu deuten. So fanden wir bei klinisch tuberkulosefreien Menschen zeitweilig sämtliche Partialantikörper im Blute; zu anderen Zeiten verschwanden sie. Das Blut schützte Tiere nur dann, wenn alle Partialantikörper darin vorhanden waren. Trotzdem aber erwiesen sich die Menschen gleichmäßig tuberkuloseimmun.

Ist die Zellimmunität übertragbar? Man könnte zuerst daran denken, sie durch die Immunzellen selbst zu übertragen. Das ist bisher nicht gelungen. Sollte das scheitern, so könnte sie dennoch übertragen werden, und zwar durch spezifische Blutstoffe, indem diese als Vermittler und Weiterbeförderer abgestimmter Reize dienen. Auch das ist bisher nicht gelungen. Sie bildet sich von selbst. — —

* *
*

Die Erscheinung der Überempfindlichkeit, die bei alledem eine Rolle spielt, haben wir bisher nur wenig berücksichtigt. Es wird das im nächsten Abschnitte sogleich geschehen.

3. Abgestimmte Reiztherapie.

(Vakzinetherapie, biologische Iso- und Homöotherapie.)

Wollen wir also in das Wechselspiel eingreifen, so tun wir es vernünftigerweise dort, wo es am meisten Erfolg verspricht, also beim Körper, nicht beim Erreger. Diesen Erfolg sahen wir deutlich bei der Vakzineschutzimpfung. Nicht ganz so eindeutig ist der Weg der Vakzinetherapie.

Gewinne ich, anstatt auf die Erreger, auf den Körper biologischen Einfluß, so habe ich einen doppelten Vorteil: Erstens wird der Körper dann selbst alle nötigen Kräfte aufbieten, also sowohl die Blut- wie die Zellkräfte, und zwar seine eigenen! Und zweitens ist es möglich, derart auch alle die Krankheiten in die Hand zu bekommen, deren Ursache unbekannt ist, wo Erreger nicht zu züchten sind oder wo sie nicht durch Erreger hervorgerufen werden. Das allerdings erst dann, wenn ich die spezifische Vakzinetherapie zur unspezifischen erweitere.

Das Wesen der Vakzinetherapie ist es, dem kranken Körper nicht vorgebildete oder gebrauchsfertige Waffen gegen die Erreger in die Hand zu geben, sondern den Körper selber anzureizen, diese Waffen zu bilden. Die selbstgebildeten Waffen haben den Vorteil, daß sie im Augenblicke die umfassende Hilfe leisten und auch für spätere wiederholte Angriffe von größerer Dauer sind.

Wie sollen wir uns Sinn und Wesen dieser Therapie erklären? Wenn man also Staphylokokkenkrankheit hat, gibt man Staphylokokken.

1. Erstens kommt hier der Satz in Frage: Corpora non agunt, nisi soluta. Diese Immunkräfte werden dann am besten gebildet, wenn ihr Gegenstoff, der sie durch seinen Reiz hervorruft, aufgeschlossen ist. Während einer Krankheit nun sind die Erreger nicht genügend aufgeschlossen oder nicht genügend aufschließbar. Führe ich nun abgeschwächte Erreger ein, so kann der Körper die Aufschließung viel leichter besorgen, um so leichter, in je unschädlicherer Form die abgeschwächten Erreger eingeführt werden. Oder ich kann auch schon vorher die Erreger künstlich aufschließen und so die Aufschließung dem Körper zuführen. Die sich bildenden Gegenstoffe können dann gegen die vollkräftigen Erreger in Tätigkeit treten.

Dieser Satz wird allerdings am besten nach den Gesetzen der physikalischen Chemie verstanden. Wissen wir doch, daß die Kolloidreaktionen gerade auf der feinen Verteilung beruhen, und daß die Wirkung um so größer, je feiner der Dispersitätsgrad. Je größer die molekulare Beweglichkeit, um so größer die Kraft. Bei Reaktionen der Elektrolyten muß sogar ein Teil freier Ionen vorhanden sein, die Verteilung muß also z. T. noch größer sein als die molekulare.

Corpora non agunt, nisi soluta hieße danach etwa: Die Stoffe wirken biologisch um so besser, je größer die molekulare Beweglichkeit und je größer die Zahl der freien Ionen. Beides ist in einem in seine Teilchen aufgelösten Bazillus natürlich mehr, ja einzig und allein gegeben, als wenn die Moleküle des Bazillus im Bazillenverbande bleiben.

Im übrigen leitet diese Einsicht auch schon dazu hin, die bessere Wirksamkeit der kleinen, weitverdünnten Vakzinen zu verstehen.

Man sollte meinen, die künstlichen Aufschließungen seien allemal das vollkommenste Verfahren. Dem ist aber nicht immer so. Selbstverständlich müssen diese Aufschließungen noch reizend (reaktiv) sein, wenn sie wirken sollen. Aber wenn sie auch für Gesunde allemal und auch für Kranke vielfach einen Reiz bedeuten, so kann bei anderen Kranken dieser Reiz unterhalb der Schwelle liegen. Man muß bedenken, daß die Kranken schon unter demselben Reize stehen. So können also, je nach der Stärke des Krankheitsreizes und je nach den Vorgängen im Körper unter Umständen die harmlosen aufgeschlossenen Erregerstoffe gar nicht mehr als Reiz wirken, gar keine Neigung zur Gegenstoffbildung auslösen. Sie werden einfach ausgeschieden. Nur nicht schematisch vorgehen! Man müßte alsdann also die Reizstärke verändern. Nun bedeutet aber ein lebender Erreger auch in seiner abgeschwächtesten Form wohl immer einen Reiz. Auch der kranke Körper muß sich mit ihm auseinandersetzen. Er tut das durch Aufschließung, wobei dann gleich der Status nascendi der aufgeschlossenen Teile die Wirksamkeit erhöht. Zweifellos ist der abgeschwächte lebende Erreger vielfach die beste praktische Vakzine, zumal dann, wenn eine feine, dem Fall angepaßte Dosierung der aufgeschlossenen Reize nicht möglich ist. Nur daß er allermeist nicht erhältlich ist. Wenn also die Gegenstoffbildung grundsätzlich von der Aufschließbarkeit und Aufgeschlossenheit der Krankheitsstoffe abhängt, so kann

praktisch dennoch bei künstlicher Einverleibung der unaufgeschlossene lebende Impfstoff (natürlich in kleinster Menge!) vorteilhafter sein. Hier ist für den Wissenden kein Widerspruch. Der Körper besorgt dann eben selber die Aufschließung.

2. Ferner ist die Lage des Krankheitsherdes von Bedeutung. Ist der Herd dem Säftestrom weniger oder mehr entzogen, so kann die Bildung von Gegenstoffen kaum angeregt werden. Denn die Krankheitsstoffe können gar nicht an den Ort der Immunkörperbildung herankommen. Gibt man nun abgeschwächte oder aufgeschlossene Erreger, so kommen sie in den Säftestrom, der Körper antwortet auf ihren Reiz. Und diese Antwort kann dann an den Krankheitsherd herangeführt werden.

3. Der Hauptgrund aber liegt in der Dosierung des Reizes. Der Reiz der vollkräftigen Erreger ist häufig zu stark, so daß der Körper gar nicht zur Antwort kommt. Führe ich nun den milden Reiz der aufgeschlossenen Erregerstoffe zu, so kann er darauf antworten. Der Reiz muß möglichst milde sein. Die Gegenstoffe, auf den milden Reiz hin gebildet, kommen der Abwehr der vollkräftigen Erreger zugute. Reizen, aber nicht schädigen! Die Vakzinetherapie hat ihren Angelpunkt in der Arbeit mit größten Verdünnungen.

Anders ausgedrückt haben wir das erste große Reizgesetz von Arndt-Schulz.

Beweise für die Gültigkeit dieses Gesetzes gibt es genug. Sie sind rein experimentell von Schulz erbracht, vor allem an lebenden Einzelzellen, die durch ein und dasselbe Mittel entweder getötet oder gelähmt, oder in ihrer Lebenstätigkeit gehemmt oder endlich gefördert werden können. Derselbe Stoff ist also auf dem einen Ende Gift, auf dem anderen Lebensspender.

In der Medizin können wir allerorten dem Gesetz begegnen.

Ich erinnere nur an die Röntgenstrahlen, aus denen sich zugleich ersehen läßt, daß es sehr darauf ankommt, wohin der Reiz trifft! Das Gesetz behauptet nicht, daß kleinste Reize unter allen Umständen für den Körper nützlich sind (das ist eine unklare Auslegung), sondern, daß sie die Lebenstätigkeit der Zellen, wohin sie treffen, anregen, während große Reize derselben Art sie aufheben. Das Röntgenstrahlenbeispiel ist also sehr lehrreich.

Zur Erzeugung von Immunkräften im gesunden Körper bediente man sich bisher recht großer Mengen des Impfstoffes. Widerspricht das dem Gesetze? Nur scheinbar. Denn die Reize

werden den meist kräftigen Individuen in einer Form zugeführt, die zwar noch reaktiv, aber an sich harmlos ist. Z. B. abgetötete oder harmlose Bakterien. Für den kräftigen Körper ist das also im Vergleich zum lebenden Krankheitserreger überhaupt kein großer Reiz! Es sind aber jüngst Versuche aus meinem Institut veröffentlicht (Pinner), die feststellen, daß auch kleinste Reize spezifische Immunkörper erzeugen können. Z. B. Gewöhnlich benutzt man zur Gewinnung von Immunseris gegen Proteus eine ganze Agarkultur, also etwa 50—100 Ösen. Die Sache geht aber ebenso, wenn man nur 1/100 000 Öse nimmt, also 10 Millionen mal weniger! Ähnliche Versuche sind vordem von Friedberger beschrieben.

Wie geringe Reize noch eine spezifische Reizantwort im Sinne von Immunkörperbildung auslösen können, hat Friedberger für Typhusbazillen gezeigt. Selbst wenn er die Verdünnungen bis in das Hunderttausendfache der gewöhnlichen Menge trieb, so daß nur noch einzelne Bazillen darin vorhanden sein konnten, gelang Immunkörperbildung. Auch bei Toxinen läßt sich das zeigen.

Antwortet der gesunde Körper schon derartig auf kleinste Reize, so noch mehr ein solcher, der schon in einem Wechselspiel steht oder ein Wechselspiel durchgemacht hat. Am besten sieht man das bei chronischen Krankheiten, wo die Länge des Wechselspiels zu einer starken Umstimmung des früheren Zellgleichgewichtes geführt hat. Hochreaktive Tuberkuloseimpfstoffe, wie MtbR geben z. B. in der Verdünnung 1 : 1 Milliarde oft genug örtliche, abgestimmte Reaktionen. Ja, Verdünnungen von 1 : 10 Milliarden tun nicht nur dasselbe, sondern können sogar unter Umständen therapeutisch verwandt, noch zu stark sein und ungünstige allgemeine Reizerscheinungen machen. (S. Deycke, Lehrbuch.)

Es ist somit wissenschaftlich bewiesen, daß derartige hohe Verdünnungen noch reaktiv sind. Man kann das genau quantitativ mit dem feinsten aller biologischen Nachweisverfahren, der Quaddelprobe, festlegen.

In der Arbeit mit solchen Verdünnungen, die die biologischen Kräfte anregen, kräftigen, befeuern, aber nicht lähmen oder aufheben, hat die Vakzinetherapie ihren Angelpunkt.

Hier haben wir es also mit Körpern zu tun, die schon unter der ungünstigen Wirkung eines Reizes stehen. Komme ich hier nun mit demselben Reiz, aber in günstiger Form und Dosierung, so würde sich nur eine Summierung des kleinen günstigen mit dem

großen ungünstigen Reiz ergeben. So kommen wir denn auch bei höchst akuten Krankheiten mit der Vakzinetherapie (spezifischen) nicht weiter. Wir können also schon jetzt den Satz ableiten: Der kleine Reiz der Vakzinetherapie kann nur dann seine günstige Wirkung entfalten, wenn er auf ein anderes System gerichtet ist, als der vorhandene große und ungünstige Reiz des Erregers.

Bei der Bestimmung der Reizmenge darf nun natürlich nicht wieder schematisiert werden. Was für den einen ein geringer Reiz ist, kann für den anderen schon ein großer sein! Sind in einem Körper geringe Immunitätsbewegungen im Gange, so wird er eine ganz andere biodynamische Reizschwelle haben als einer, wo schon starke Immunitätsbewegungen vorhanden sind. Er muß also mit ganz anderen Verdünnungen behandelt werden. Hier treten die anderen Reizgesetze in Geltung. S. Kap. IV. Die Vakzinetherapie muß also äußerst individuell sein. Und sie kann es sein, seit wir biologische Meßverfahren haben.

Es mußte also alles auf eine Messung der Reizwirkung hindrängen. Eine solche Messung ist auf zweierlei Weise möglich: Entweder geht man tastend vor und mißt die Wirkung der Reizmenge an der Reaktion des kranken Herdes oder des Organs. Das ist aber nur selten möglich. Oder aber man stellt die Reizmenge schon vorher ein durch Festlegung des vorhandenen Reizzustandes.

Um die Gesamtimmunität zu kennen, müßte ich Blut- und Zellimmunität, und zwar spezifische und unspezifische (abgestimmte und unabgestimmte) messen können. Da wir aber bei der spezifischen Vakzinetherapie nur mit dem spezifischen Reize rechnen, so fällt die Messung des unspezifischen fort. Ebenso erübrigt sich eine Messung der wechselnden Blutimmunität überall dort, wo es möglich ist, in die beständigere Zellimmunität einen Einblick zu tun.

Dieser Einblick ist möglich, seitdem im Verlauf der Partigenforschung die Haut als das wichtigste Immunitätsorgan erkannt wurde, als Nachweis- und Bildungsorgan.

Wir können also durch abgestufte Quaddelproben den abgestimmten Reizzustand der Haut messen. Behandlungsbeginn mit einem Bruchteil des kleinsten reaktiven Reizes. Am besten das einschleichende Verfahren, d. h. Verabreichung vieler kleinster Reize in kurzen Zwischenräumen. Dafür Beginn mit



Ausführung der Quaddelprobe.

Verlag von Curt Kabitzsch, Leipzig.

etwa $^1/_{1000}$ der kleinsten reaktiven Reizdosis. Oder etwas stärkere Reize, etwa $^1/_{10}$, mit längeren mehrtägigen Pausen.

Nach der Messung ist der O r t der Zuführung wichtig. Früher gab man die Vakzine allgemein unter die Haut oder in den Muskel, wohl gar auch in die Vene, um den Reiz möglichst durch den ganzen Körper zu verbreiten. Ist aber die Haut auch eine Hauptbildungsstätte der Immunität, so ist es nur logisch, die Vakzine geradeswegs in die Haut zu bringen. Entweder als Quaddelimpfungen (Deycke-Much), oder als Salbe (Moro, Petruschky), was den Vorteil haben könnte, größere Hautbezirke an der Arbeit zu beteiligen. Oder in mechanisch gereizte Haut (Ponndorf), um so eine möglichst starke Hautantwort auf den eingebrachten Reiz zu erzielen. Das Einreibungsverfahren hat den Vorteil, daß es schonend ist und große Hautbezirke in Bewegung setzen kann. Dagegen hat es den Nachteil, daß künstlich schlecht aufschließbare Vakzinen nicht zur vollen Wirkung kommen können, weil sie nicht genügend in die Haut eindringen und die Hautzellen sie derart schlecht verarbeiten, d. h. auf den mangelhaften Reiz nur mangelhaft antworten können. In diesem Falle hat also das Ponndorfsche Verfahren entschieden Vorteile. Aber die einfache Quaddeleinspritzung in die Haut führt auch zum besseren Ziele, zumal nur sie wirklich d o s i e r b a r ist. Man muß aber wissen, daß die Haut nicht an allen Orten g l e i c h reizbar ist.

D i e H a u t i s t a l s o e i n ä u ß e r s t w i c h t i g e s b i o l o g i s c h e s O r g a n. A l l e s, w a s d a z u b e i t r ä g t, d i e Z e l l t ä t i g k e i t d e r H a u t z u h e b e n, wird also auch zum Rüstzeug der biologischen Krankheitsbekämpfung gehören. Natürlich in der unspezifischen Reizbehandlung noch umfassender als in der spezifischen. Aber auch die spezifische wird um so bessere Erfolge haben, je mehr auf die Haut geachtet wird. Die Einspritzung allein kann es eben auch nicht machen. Auch hier wieder Drehen im Kreise. Neuentdeckung alter Weisheiten von einem anderen Ausgangspunkt her. „Es gibt keine Krankheit, die ohne Beteiligung der Haut geheilt werden kann" (Hufeland.) —

Nun kann man auch noch den weiteren Kreis der Behandlung biologisch überprüfen. Wir können durch wiederholte Quaddelprüfungen feststellen, ob unser Vorgehen biologisch günstigen Erfolg hat.

Hier wirft sich nun die Frage auf, was denn als biologischer Erfolg anzusprechen sei: Steigerung (Erzeugung) oder Ab-

schwächung (Aufhebung) des Reizzustandes (des Immunitätstiters). Man sollte meinen, daß sich darüber eine Aussprache erübrige. Denn es liegt schon im Wortsinn von „Reizbehandlung“, daß der kranke Körper gereizt werden soll, daß also ein Reizzustand, wenn er fehlt, hervorgerufen werden soll, wenn er vorhanden ist, gesteigert werden soll; eben weil die Krankheit, derentwegen die Reizbehandlung unternommen wird, schon als solche sagt, daß der vorhandene Reizzustand nicht genügt. Nun sehen wir denn auch in der Tat bei den meisten subchronischen Krankheiten, daß eine durch Vakzinetherapie erzielte klinische Besserung oder Heilung Hand in Hand geht mit Erhöhung des biologischen Reizzustandes. (Über den Streit bei Tuberkulose siehe dort.)

Natürlich gibt es aber auch krankhafte Zustände von Zellüberreizung. Hier würde also eine Behandlung, die diesen überreizten Zustand noch mehr erhöht, nur schaden. Manche Erregerbestandteile führen besonders diese Überreizung herbei (Reintuberkulin). Es gilt, das im einzelnen zu wissen.

Ist der Körper krank, so kann die Unordnung des Systems liegen an einem im ganzen unterreizten oder überreizten System. Sie kann aber auch daran liegen, daß das System zum Teil überreizt, zum Teil unterreizt ist. Diese teilweise Verschiedenheit erklärt sich mühelos aus der chemischen und biologischen Verschiedenartigkeit der Erregerreize, der Erregerteile (Partialantigene).

Nun liegen die Verhältnisse bei den meisten Erregern nicht so verschlungen wie beim Tuberkelbazillus, da sie weder einen tuberkulinartigen Stoff, noch so viele Lipoide und gar keine Fette führen.

Wenn es auch theoretisch gilt, daß nur die Prüfung mit den Einzelbestandteilen ein richtiges Bild gibt, denn hier gilt genau dasselbe, was wir S. 137 von der Prüfung eines Immunserums sagten, so fragt es sich, ob man praktisch nicht einfacher vorgehen kann. Bei den subchronischen Krankheiten kann man das in der Tat.

Man wird hier also dieselbe Vakzine, die man zur Behandlung benutzen will, auch für die Prüfung der biologischen Reizschwelle verwenden. Ebenso wird man sie im weiteren Verlaufe benutzen, um festzustellen, ob die verwendeten Vakzinemengen biologisch günstig wirken.

So erst kann man die Vakzinen in individueller Einstellung, in biologischer Wertbestimmung benutzen. Man wird dann finden, daß ein und dieselbe Vakzine bei verschiedenen Personen ganz verschiedene Anfangsgaben erfordert.

Vakzinen sind von allen möglichen Erregern käuflich zu haben. Man kann sie auch sehr leicht selbst herstellen (siehe Technik).

Zum Schluß die *Anwendungsgebiete*.

Die spezifische Vakzinetherapie rechnet mit einer Umstimmung des Körpers und macht sich diese Umstimmung zunutze. Je ausgesprochener die Umstimmungsneigung des Körpers, um so besser die Wirkung der Vakzine. Nun ist die Umstimmung bei langwirkenden Krankheiten natürlich am größten; bei reißenden ist sie zu plötzlich, zu ungefestigt. Außerdem ist hier das Ringen zu groß, die Kräfte sind in zu großer Anspannung. Die akute Krankheit überschwemmt den *ganzen* Körper mit Reizen, der Krankheitsreiz setzt zu *allgemein* ein, der *ganze* Körper wird in Mitleidenschaft gezogen, so daß für *denselben* Reiz gar kein Angriffspunkt mehr vorhanden ist, zumal der künstliche Reiz der Vakzine nur eine Addition bedeutet.

Der Körper hat sozusagen gar keine Zeit, sich bei reißenden Krankheiten der spezifischen Mittel zu bedienen. Dieserhalb und wegen der Andersartigkeit des Reizes und der Reizantwort ist er auf die unspezifischen angewiesen. Dann, könnte man sagen, kann er ja die spezifische Vakzine unspezifisch benutzen. Denn die unspezifische Immunität wird ja durch *jeden* Reiz, also auch durch den spezifischen mobilisiert. Gewiß! Aber wir sehen ja, daß der spezifische Reiz schon sowieso den Körper übermäßig in Anspruch nimmt. Vermehre ich ihn noch, so vermehre ich nur noch die vorhandene Reizenergie. *Wenn der Körper mit abgestimmten Reizen überfüllt ist*, d. h. *wenn ich die Reizschwelle übertrete, dann schade ich mit meinem künstlichen abgestimmten Reize.* Wir kennen ja alle diese Fälle. Auch die feinste und kleinste Gabenabmessung vermeidet diesen Fehler nicht, weil der kleine Reiz in *demselben* schon stark vibrierenden Reizsystem keineswegs „schwach“ wirkt.

Hier kann man nur helfen, wenn man einen *Reiz ganz anderer Art* einfügt, der auf nicht gereizte oder nicht geschädigte Zellgruppen trifft. Hier kann also nur der *un*spezifische Reiz helfen.

Es ist also ein großer Unterschied im biologischen Geschehen zwischen akuten und chronischen Vorgängen.

Aber auch bei den chronischen Krankheiten führt häufig genug die spezifische Vakzinetherapie nicht zum Ziele. Gründe: geschwächter Körper, zu starke anatomische Veränderungen, falsche Gabenbemessung u. a.

Vermeidet man alle Fehler, so versagt doch die spezifische Vakzinetherapie häufig genug auch bei der chronischsten aller Krankheiten, der Tuberkulose. Warum? Vor allem wegen der Vielseitigkeit und Eigenartigkeit der Lebensäußerungen und Erregerbestandteile (Partialantigene). Jeder der Teile hat seine besondere Biologie. Wenn man also jede der einzelnen Reizgruppen des Tuberkelbazillus (die Partialantigene) besonders ins Auge faßt, ihre Wirkung bestimmt, und nun versucht, den krankhaft veränderten Reizzustand gegen jedes e i n z e l n e Partialantigen in einen günstigen zu verwandeln, so heißt das den Gedanken der Spezifität auf seine letzte Spitze zu verfolgen, ihn bis an das möglichste Ende zu treiben und nutzbar zu machen. Wer die Grundsätze der spezifischen Partigenlehre ablehnt, wünscht damit, daß die Akten über die spezifische Behandlung und damit auch über die Spezifität geschlossen werden. Wenn der Spezifitätsgedanke in seiner möglichsten Verfeinerung nichts mehr gilt, dann gilt er erst recht nichts mehr in seiner gröberen Form. Dann können wir also mit vollen Segeln ins Gebiet der unspezifischen Therapie übergehen.

Das würde die Reizbehandlung entschieden vereinfachen. Und es sind Zeichen vorhanden, daß die unspezifische Reiztherapie einseitig als das alleingültige Verfahren proklamiert wird. Wir kennen ja dies Auf und Ab des Augenblicks in der Wissenschaft. Zuerst herrschte ganz einseitig der Spezifitätsgedanke, und Stimmen wie die von Weichhardt konnten jahrelang überhaupt nicht zu Wort kommen; jetzt macht sich eine entgegengesetzte Welle bemerkbar.

Bleibt man kritisch, so kann man sagen:

Die chronische Tuberkulose steht sicher unter den Gesetzen der spezifischen Immunität. Was aber nicht sagt, daß sie nur spezifisch b e h a n d e l t werden darf. Denn auch der unspezifische Reiz kann die spezifische Immunität günstig beeinflussen, nicht unmittelbar, sondern mittelbar. (S. später.) Der **Eingriff** i n d a s G e t r i e b e d e r s p e z i f i s c h e n I m m u n i t ä t i s t a u f v e r s c h i e d e n e m W e g e, s p e z i f i s c h u n d u n s p e z i f i s c h,

möglich; der **Einblick** dagegen und mit ihm die Kontrolle des Eingriffs nur auf spezifischem. Wenn sich also ergeben sollte, daß die auf die Spitze getriebene spezifische Behandlung, wie sie sich in der Partigenbehandlung der Tuberkulose darstellt, praktisch oft nicht besser wirkt als eine gröbere Vakzine (Mischvakzine), so bleiben dadurch die theoretischen Errungenschaften unberührt. Ja, für jeden feineren Einblick in den Immunitätszustand des Tuberkulösen ist die Benutzung der Reizgruppen unerläßlich. —

Bei den Krankheiten zwischen reißend und langsam können beide Immunkräfte, abgestimmte und unabgestimmte, in Wirkung treten. Als da sind Ansteckungen mit Koli, Staphylokokken, Gonokokken, auch Typhus. Hier kann man also die spezifische Vakzine in der geschilderten jedesmaligen Auswertung benutzen. Man kann sich aber ebensogut auf die unabgestimmten Reizmittel allein stützen.

4. Unabgestimmte Reiztherapie.

(Fälschlich Proteinkörpertherapie genannt.)

Die abgestimmte Reiztherapie ist also beschränkt. Um so größer ist das Gebiet der unabgestimmten. Dadurch gewinnt die Reiztherapie erst umfassenden Wert, auch die spezielle biologische in ihrer Art. Denn, wenn wirklich die spezifische Therapie ein größeres Arbeitsfeld hätte, als sie tatsächlich hat, so würden alle Krankheiten mit unbekanntem oder nicht erhältlichem Erreger ohne weiteres ausscheiden. Vor allem auch die Krankheiten, bei denen ein Erreger gar nicht in Frage kommt, denen aber dennoch durch biologische Reize beizukommen ist. Diese Krankheiten gehören mit zu den größten Plagen der Menschheit, und gerade sie können durch die unspezifische Reiztherapie beeinflußt werden! Z. B.:

Neuralgien.
Rheumatismen (Arthritismen).
Gelenkleiden.
Ekzeme und andere Hautkrankheiten.
Gehirnkrankheiten.
Eventuell Karzinom.
Unterstützung von formativen Heilbestrebungen (Knochenbrüchen, Muskelverletzungen, Magengeschwür usw.).

Eine Tafel mag den Überblick erleichtern.

Krankheit	Hauptamt	Hauptmittel	Nebenmittel	Andere Mittel
Tuberkulose, Lepra, (Lues)[1]	spezifische Immunität	spezifische Vakzine	unspezifische Vakzine	Licht usw.
Andere Infektionskrankheiten	unspezifische Immunität	unspezifische Vakzine	spezifische Vakzine	„
Krankheiten unbekannterHerkunft	unspezifische Immunität	unspezifische Vakzine	—	„

Im Wesen aller Reiztherapie liegt eine ihrer Hauptbedingungen: ihre Abhängigkeit von der Dosierung. Eine mäßige Vakzine, biologisch gut dosiert, ist besser als die beste Vakzine, schlecht dosiert.

Wenn bisher noch so oft Mißerfolge vorkommen, und wenn sie noch weiter vorkommen werden, so liegt das in erster Linie an der Dosierung. Schematische Dosierung ist keine biologische. Die Reizgesetze wollen bis ins einzelne verfolgt sein.

Es kommt alles darauf an, nicht zu überreizen und nicht zu unterreizen. Wir können hier die Erfahrungen bei der spezifischen Immunität einfach übernehmen. Überreizen ist außerordentlich leicht möglich, selbst die stärksten Verdünnungen sind häufig genug noch ein zu großer Reiz. Unterreizen ist nicht so leicht zu befürchten.

Wie soll man nun in der Praxis vorgehen?

Die meisten Reizmittel kommen viel zu stark in den Handel. Sie sind sehr häufig ein zu großer Reiz. Deshalb versagen sie auch so oft.

Auch hier werden wir also auf die Notwendigkeit biologischer Meßverfahren hingewiesen. Es ist die schwerste, bisher noch nicht gelöste Aufgabe. In Frage kommt und versucht ist folgendes:

Quaddelproben zur Messung der Hautimmunität mit harmlosen Luftkeimen oder dem einzuspritzenden Stoffe, um die Abwehr- und Funktionsfähigkeit zu prüfen.

Zählung der Monozyten, der Bindegewebsabkömmlinge, im Blut. Diese sagen mehr als Lympho- und Leukozyten. Die Bindegewebselemente sind entschieden der Hauptträger der unabgestimmten Immunität.

[1]) Seit der Züchtungsmöglichkeit der Spirochäte kommt für die Lues in der Zukunft vielleicht gerade eine spezifische Vakzinebehandlung in Frage. Siehe später unter Syphilis.

Funktionsprüfung der Kapillarendothelien durch den Stauungsversuch des Oberarms. Bei Funktionshemmung positiver Ausfall; bei deren Beseitung auch Beseitigung der Stauungserscheinung.

Prüfung der Kapillarendothelien und der Milzpulpa durch Prüfung der Gerinnungsfermente, der Knochenmarksendothelien durch Zählung der Blutplättchen (Stephan). Doch sind die letzten 3 Verfahren nur mittelbare und unsicher. Ebenso wie Messungen der Zellfunktionen, insoferne sie nicht die Immunitätsfunktion selber messen (Weichhardt).

Es bleibt also einstweilen nichts anderes übrig, als aus den einzelnen Erfolgen und Mißerfolgen Folgerungen fürs Handeln zu ziehen. Gerade die Mannigfaltigkeit der zu behandelnden Krankheiten läßt auch in der Behandlungsart kein Schematisieren zu, ebensowenig wie in den Mitteln.

Grundsätzlich muß man auch hier dem einschleichenden Verfahren den Vorzug geben. Entweder kleinste Reize täglich, oder etwas stärkere mehrtäglich, um die Wirkung ausklingen zu lassen.

Durch diese Behandlung zielt man auf die Hebung der Gesamtkräfte, auf die Belebung der Immunitätsorgane, wodurch dann erst mittelbar auf den Herd eingewirkt wird. Sie wird überall dort angebracht sein, wo schon starke allgemeine oder örtliche Reizung vorhanden ist, oder wo man stärkere Giftwirkung von den mobilisierten Krankheitsherden her erwarten muß. Es kommt auch auf die erkrankten Organe an. Vorgänge an Nerven bedürfen einer weit geringeren Dosis als solche an Knochen u. a.

Anders das Vorgehen bei chronischen Leiden, wo die erkrankten Gewebe und das Gesamtsystem nicht überreizt, sondern abgestumpft sind. Es ist allerdings fraglich, ob man nicht auch hier für die Dauerheilung mit den milden Reizen besser fahren wird. Indessen sind die augenblicklichen Erfolge hier besser, wenn der Herd und mit ihm das System erst durch einen einmaligen größeren Reiz in Bewegung gesetzt wird, wenn erst wieder ein wirksamer biologischer Reizzustand geschaffen wird (Bier und Zimmer).

Bei Arthritis ist es so, daß eine allgemeine Überreizbarkeit da ist, aber die Zellverrichtung gestört ist. Es gilt hier, die Zellverrichtung zu ordnen und anzuregen.

Ähnlich liegen ja auch die Dinge bei den „Bäderreaktionen". Die Bäder wirken nicht anders als unspezifische Reizgaben, näm-

lich über das Organ Haut. Erfahrene Badeärzte wünschen die Reaktion, wissen aber auch ebensogut, daß Heilungen ohne sie vorkommen.

Man wird hier also zuerst eine Dosis geben, die eine schwache Herdreizung setzt, und wird durch wiederholte Mengen den örtlichen und allgemeinen Reizzustand günstig beeinflussen. Es darf zu keiner dauernden Überverrichtung kommen, wie denn auch der erste Reiz nur anfachend, nicht aber schädigend wirken darf. Könnte man den klinischen Reiz ganz vermeiden, ohne des biologischen verlustig zu gehen, so wäre das auch hier entschieden das beste Verfahren. Man hat auch vorgeschlagen, die größeren Reizgaben fraktioniert zu geben. D. h., man gibt zuerst einen Bruchteil der zu verabreichenden Menge und nach einigen Minuten den großen Teil. Doch das alles ist noch nicht festlegbar. Man geht dabei von der Erfahrung aus, daß eine schwache Reizdosis gegen eine stärkere schon nach einigen Minuten schützen kann. Das deutet auf eine äußerst schnelle Umstimmbarkeit des Körpers (Tachyphylaxie). Für die größte Zahl der Krankheiten wird sich der Vorteil des ersten Weges ergeben. Schließlich wird die Hauptarbeit beim zweiten Wege auch wohl durch die große Zahl der späteren kleinsten Dosen verrichtet. Die erste Dose führt allein nicht zum Ziel; während die vielen kleinen Dosen allein auch zum Ziele führen könnten. Die kleinen Dosen sind nicht entbehrlich; die erste große Dose kann durch mehrere kleine Dosen mit beschleunigtem Tempo ersetzt werden. Selbstverständlich erfolgt dann irgendwann einmal eine Reaktion des kranken Organs.

Im übrigen gehört zur Dosierung natürlich auch die Zeit. Denn eine kleine an sich günstige Dosis schnell und dauernd wiederholt, summiert sich eben zur großen, ungünstigen Dosis. Man muß dem Körper Zeit lassen, den Reiz zu beantworten. Der Reiz muß anklingen, wirken und abklingen. —

Nun zu den Mitteln.

Die uralte Reiztherapie verdankt Biers genialer Initiative ihre Neuerweckung. Seine Werke sollte jeder Biologe gelesen haben. Weichardts mühevolle Versuche schufen dann die Grundlage der speziellen biologischen Reiztherapie, der Protoplasmaaktivierung. Sie zeigten, daß kleine Mengen von Eiweißspaltungsstoffen die Leistungen der Organe steigern können, während große Mengen gemäß dem ersten Reizgesetz sie lähmen. Die Leistungssteigerung konnte abgelesen werden an Antikörperbildung, Leukozytentätig-

keit, Herztätigkeit (am isolierten Herzen), Milchabsonderung. Diese Abbaustoffe fand Weichardt auch im dialysierten Muskelpreßsaft stark ermüdeter Tiere.

Much zeigte mit Fraenkel und Adam die Möglichkeit, mit unabgestimmten Impfstoffen zu immunisieren.

Fr. Schmidt zog die praktischen Schlußfolgerungen und führte vor allem die Milch als Impfstoff ein. Der Gedanke wurde von vielen Seiten aufgegriffen.

Der Name Proteinkörpertherapie ist falsch, da es sich zeigte, daß alle möglichen Mittel, bis zu rein chemischen herab, dieselben Dienste tun. Man könnte sich höchstens so helfen, daß man die Wirkung aller Mittel auf Eiweißabbaustoffe zurückführt, die erst im Körper entstehen. Aber auch das ist falsch. Denn die Körperlipoide, die mit dem Eiweiß verbunden sind, bleiben dabei unberücksichtigt. Vielleicht spielen sie sogar die Hauptrolle.

Ich zähle hier einige Mittel auf:

Milch und Milchpräparate (Aolan-Müller, Abijon, Xifal-Milch, Caseosan, Casein usw.),
Serum (artfremd oder arteigen),
Blut (artfremd oder arteigen),
Bakterien (Vakzineurin),
Terpentin (Terpichin),
Omnadin = Immunvollvakzine-Much,
Schwefelöl,
kolloidales Kupfer,
Silbersalze,
Trypaflavin,
Yatren (und seine Verbindungen mit anderen Vakzinen, Yatrenkasein).

Hierzu gehören auch die künstlichen Zwischenkrankheiten, wie z. B. Malaria bei Paralyse.

Endlich gehört hierher die Chemotherapie, doch soll diese in einem besonderen Kapitel besprochen werden.

Es wäre nun schön, wenn schließlich alle Wirkung auf ein und dieselbe Ursache zurückzuführen wäre, weil dann Aussicht bestände auf ein einheitliches Idealpräparat, wodurch die Überschwemmung des Marktes mit allen möglichen Neuerungen und Abänderungen und damit die Unsicherheit vermieden würde. Aber das wird ein Traum bleiben. Zwar versucht man eine einheitliche Ursache zu begründen. Freund, Gottlieb und Dresel weisen nach, daß beim Zerfall von Blutplättchen Stoffe entstehen,

die vor allem die Gefäße, aber auch andere Organe beeinflussen. Solche Stoffe kreisen auch bei Krankheiten im Blute und sind durch unspezifische Reizmittel (Protein, Röntgenstrahlen, Aderlässe) zu erzeugen. Zerfallsprodukte der eigenen Körperbestandteile sind offenbar bei Reizbehandlung nachzuweisen. Und es ist sehr verführerisch, diese Stoffe einheitlicher Art für die grundsätzlich einheitliche Wirkung der unabgestimmten Reize verschiedenster Art verantwortlich zu machen. Aber auch diese Frage ist noch nicht entschieden. Die Zerfallstoffe können ebensogut nur die Folge der eingetretenen Reizung, die Anzeiger der vollzogenen Reaktion sein.

So einfach liegt die Sache leider nicht. Es zeigt sich vielmehr, daß sich die einzelnen Präparate bei verschiedenen Krankheiten verschieden bewähren. Wir haben es nicht mit Sterilisatio, sondern mit Stimulatio zu tun.

Vergleichen wir Immunvollvakzine (Omnadin) und Yatren, also ein biologisches und ein chemisches Mittel, so zeigt sich das Yatren für alle Gelenkerkrankungen dem Omnadin überlegen. Dagegen führt bei akuten Infektionen, vor allem Puerperalsepsis, Pneumonie, Omnadin zum Ziele, wenn Yatren versagt. Beides sind an sich milde Mittel. Indessen betont auch die Biersche Klinik, daß Yatren durch Verbindung mit einem biologischen Mittel für manche Krankheitsformen noch brauchbarer ist als für sich allein. Hier ist also das letzte Wort noch nicht gesprochen. Aber es muß danach gestrebt werden, daß statt vieler Mittel möglichst wenige herauskommen. Sonst herrscht der Markt und nicht die Wissenschaft. Yatren ist übrigens ein Jodderivat des Benzolpyridins, also ein rein chemischer Körper. Seine Wirksamkeit verdankt es wohl dem einspritzbaren Jodanteil. Jod hat ja eine ausgesprochene Fähigkeit zur Mobilisierung der Zellfunktion, gewiß auch zu der besonderen immunbiologischen.

Omnadin ist eine Mischung organischer und bakterieller Eiweiß- und Lipoidantigene.

Im übrigen: Alles, was einen günstigen Reiz auf das Immunitätssystem auszuüben vermag (unmittelbar auf das unspezifische, ev. mittelbar auf das spezifische als einer Abart des unspezifischen), fällt unter die unspezifische Immunitätstherapie. Wir müßten hier also Bäder, Massage, Elektrizität, Licht, Luft, Röntgenstrahlen, Bewegung, Arzneien und vieles andere besprechen. Das erforderte aber eine besondere

Abhandlung. Jedenfalls gilt stillschweigend, daß alle diese Mittel durch die Injektionstherapie nicht verdrängt werden, sondern dem einzelnen Falle nach unterstützend oder führend einzugreifen haben, und daß man danach streben muß, auch ihre Wirkung immunbiologisch zu messen.

* *
*

Die verschiedene Wirkung der einzelnen Verfahren erklärt sich gewiß so, daß sie auf verschiedene Teile des Immunitätssystems und das in verschiedenem Grade wirken: Der eine Reiz wirkt mehr auf die Haut, der andere auf Knochenmarksendothelien, ein anderer auf Serosa oder Kapillarendothelien, ein anderer auf ganze Organe wie Milz, Drüsen, Leber u. a. Hier ist wieder ein großes unerschlossenes Arbeitsgebiet. Denn die Bedürfnisse an die Teile des Immunitätssystems sind eben bei den Krankheiten verschieden. Einem bestimmten Krankheitsreiz gegenüber kann ein Teil oft bessere Arbeit verrichten als ein anderer.

Die Wirkung als solche erklärt sich hauptsächlich als Hebung einer daniederliegenden Immunitätsfunktion der Zellen. Dabei ist die Art des Reizes von Wichtigkeit. Z. B. der Dauerreiz eines kranken Gliedes auf das Immunitätsorgan stumpft ab. Die Zelle „gewöhnt" sich, oder wird gelähmt. Jedenfalls kommt es zu einer Hemmung der Zelltätigkeit. Der andersartige Reiz nun kann das Reizorgan wieder mobilisieren, auf ihn kann es antworten, vorausgesetzt, daß er schwach ist. Die Hemmung der Funktion wird beseitigt. Das ist auch der Sinn der Zwischenkrankheit.

Durch einen Reiz anderer Art kann ich keine völlig geschädigten Zellen wieder zur Wirksamkeit bringen, aber ich kann in bestimmter Richtung geschädigte in anderer Richtung zur Reizantwort treiben.

Neben der Art gilt der Ort. Von einem abgeschlossenen Herde dringen die Reize gar nicht an die Stellen, wo sie beantwortet werden können. Daher die gute Wirkung einer Einspritzung, weil hier der Reiz mit Sicherheit über den ganzen Körper verbreitet wird. —

Wir verstehen nun, daß eine abgestimmte Vakzine auch unspezifisch wirkt und eine unabgestimmte spezifisch. Der erste Fall braucht keine Erläuterung. Doch der zweite.

Wir haben es ja mit einem umgestimmten Kräftesystem zu tun, einem im Wechselspiel befindlichen. Hier kann also die

schon vorhandene spezifische Einstellung des Reizsystems durch irgend einen Reiz einfach verstärkt werden. Der Reiz wird gleich in bestimmte Bahnen gelenkt.

Oder aber der Krankheitsherd ist örtlich begrenzt. Erregerstoffe oder Stoffwechselerzeugnisse kommen gar nicht mit dem großen Körperreizsystem in Berührung, treten gar nicht mit ihm in Wechselwirkung. Wie wirkt da ein unspezifischer Reiz? Nun, zuerst einmal unspezifisch. Die Reizantwort bringt unspezifische Kräfte auf den Plan. Mit Hilfe der unspezifischen Kräfte gelingt es, den Herd zu beeinflussen. Der Herd wird biologisch reaktiv, es kommt zu einer Aktion. Der Wall zwischen Herd und Körper wird durch das augenblickliche Überwiegen unspezifischer Kräfte gelockert oder aufgehoben, Erregerbestandteile werden aus örtlicher Gebundenheit gelöst und kommen mit dem allgemeinen Körpergetriebe in Berührung. Der Körper hat nun wieder Gelegenheit, auf den Erregerreiz zu antworten, abgestimmt, das um so mehr, als die Erregerstoffe eben durch die unspezifischen Kräfte schon stark abgeschwächt in den Kreislauf kommen, so daß sie nicht mehr giftig, wohl aber noch reizfähig, d. h. Immunität auslösend sind.

Oder aber die Zellen sind spezifisch gehemmt, d. h. in ihrer spezifischen Funktion gegen die Erregerreize gelähmt. Durch den unabgestimmten Reiz und die unabgestimmte Reizantwort wird auch die spezifische Funktion wiederhergestellt, weil die Stärke der Erregerreize durch die unspezifischen Abwehrkräfte herabgesetzt wird.

5. Organreiztherapie.

Seit man weiß, wie wichtig im Körperhaushalt die richtige Arbeit der Drüsen mit innerer Sekretion ist, hat man diese mit Recht mehr beachtet als bisher. Natürlich kann hier nicht von der Zufuhrtherapie bei mangelhaft arbeitendem oder entferntem Organ die Rede sein. Überhaupt nicht von den therapeutischen Zielen auf ein bestimmtes Organ hin, wie es die Pharmakologie tut. Allerdings würde es sich sehr verlohnen, auch die Pharmakologie als biologische Reiztherapie aufzufassen und demgemäß neu zu gestalten. Aber das würde so sehr Arbeit für die Zukunft sein, daß es in ein Buch, das zu gegenwärtigem Gebrauchen und Anregen geschrieben ist, nicht hineingehört. Exempla docent.

Die biologische Organreiztherapie im engeren Sinne, von der hier die Rede ist, rechnet mit einer Wiederherstellung eines

gestörten Organbetriebes, nicht mit Ersatz, sondern In-Kraft-Setzung.

Wenn ein Organ fehlt oder außer Betrieb gesetzt ist, so werde ich durch Zufuhr größerer Mengen des Fehlenden nicht schaden können, vorausgesetzt, daß die Zufuhr ein Höchstmaß nicht überschreitet. Ist dagegen der Betrieb nur gestört, so will ich durch künstliche Zufuhr womöglich den Betrieb wiederherstellen, ich will die Zellen veranlassen, den regelrechten Betrieb wieder aufzunehmen. Ich will also einen Reiz auf die Organzellen ausüben. Mache ich diesen Reiz nun aber zu groß, so kann das nach dem biologischen Reizgesetz üble Folgen haben, zumal wir ja wissen, mit welchen geringen Mengen ihrer wichtigen Absonderungen die endokrinen Drüsen das Gleichgewicht aufrecht erhalten. Ich werde hier gerade mit möglichst günstigen, d. h. schwachen und schwächsten Reizen zu arbeiten haben.

Die theoretischen Grundlagen, die Erklärung der Wirkung der Organtherapie sind noch dunkel. Verrichtet ein Organ schlechte Arbeit, so kann der Grund entweder Überreizung oder Erschlaffung sein. Schon einfaches Nachdenken läßt erkennen, daß ich für beide Zustände nicht dasselbe Vorgehen anwenden darf. Ein Reiz, der ein erschlafftes Organ wieder in Ordnung bringt, wird für ein überreiztes geradezu verhängnisvoll werden können.

Viele Mißerfolge erklären sich also schon einfach so, daß die verschiedenen Ausgangszustände und Heilanzeigen nicht auseinander gehalten werden.

Auch die Zufuhr kann unter Umständen als Reiz wirken. Normale Zufuhr regelt den in Verwirrung geratenen Betrieb. Durch die künstlich wiederhergestellte Norm gewinnen die Zellen wieder den Anreiz, ihrerseits normal zu arbeiten. Ist die Organverrichtung aber einmal verschoben, dann müssen meist Wirkungen anderer Art als einfache Regulierung einsetzen, um den Betrieb wieder für die Dauer oder für längere Zeit normal zu gestalten. Man kann höchstens beide Arten von Vorgehen verbinden: In der Art, daß man zuerst Reiztherapie betreibt, dann den Zellen die Einstellung zur Norm dadurch erleichtert, daß man eine Zeitlang Zufuhrtherapie einschiebt.

Die Reiztherapie kann auch hier entweder spezifisch oder unspezifisch vorgehen.

Bei dem unspezifischen Vorgehen werden wir auf das erkrankte Organ einen biologischen Reiz auszuüben versuchen.

Man kann Reize nehmen, die auf alle Zellen anregend und belebend wirken, also alle die Mittel, die wir zur Hebung der unspezifischen Immunität kennen gelernt haben, ganz abgesehen von pharmakologischen. Nun hat sich aber gezeigt, daß die Organe mit innerer Sekretion unter sich in gewisser Weise zusammenhängen und sich gegenseitig beeinflussen. Bei Erkrankung der Ovarien kann es also günstig sein, Thyreoidea zu geben.

Man muß sich ferner vor Augen halten, daß die Erkrankung nicht nur auf fehlerhafter Absonderung der inneren Drüsen, sondern auch auf mangelhafter Aufnahmefähigkeit der Empfangszellen beruhen kann. Durch Mittel, die kräftigend auf die Zellen wirken, also durch alle Mittel, die auf Besserung der unspezifischen Immunität abzielen, werde ich die mangelhafte Aufnahmefähigkeit der Empfangszellen bessern können.

Hypophysengaben bei Dysmenorrhoe u. a. kann allerdings auch als spezifisches Vorgehen bezeichnet werden. Denn wenn wir wissen, daß alle Drüsen mit innerer Sekretion miteinander zusammenhängen, dann kann man die Verabreichung eines Organes bei der Erkrankung eines anderen Organes sehr wohl auch als spezifische Organtherapie bezeichnen.

Die spezifische Organreiztherapie wird kranke Organe mit Stoffen aus eben diesen Organen behandeln. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind die wirksamen Stoffe der Organextrakte Lipoide. Jedenfalls kann man mit reinen Organlipoiden dieselben Wirkungen, oft sogar bessere erzielen, als mit Auszügen, die das ganze Organ enthalten, während bei der Ersatztherapie ziemlich gut gekennzeichnete pharmakologische Körper in Frage kommen.

Die oft schwer beeinflußbaren dyshormonischen Zustände sind wohl recht eigentliche Gebiete der Organtherapie. Über die besten Wege des Vorgehens wird erst nach längerer Erfahrung endgültig geurteilt werden können.

Das Anwendungsgebiet ist jetzt schon recht groß. So gibt man bei sexuellen Dyshormonien, Erschöpfungszuständen u. a. Auszüge aus Ovarien oder Hoden. Bei Blutdrucksteigerungen Hypophysenextrakte. Die chronische Verstopfung der Frauen durch Darmträgheit kann durch Extrakte innerer Drüsen behoben werden.

Nicht nur bei Dyshormonien, auch bei anderen Organkrankheiten hat man mit entsprechenden Organpräparaten zu arbeiten

begonnen, so z. B. bei Arteriosklerose mit Gefäßendothelien, bei Frauenkrankheiten außer mit Eierstock- und Hypophysenstoffen auch mit Plazentastoffen, bei sklerosierenden Vorgängen mit Knorpelauszügen usw.

Ich kann das alles hier nur streifen. Hier ist fast alles erst noch kritisch zu begründen und auszubauen. Die mannigfachen Mittel auf dem Markte sind einstweilen mehr dazu angetan, den Arzt zu bedrücken als ihn zu beglücken.

6. Chemotherapie.

Chemotherapie ist ein neuer Name, der für ein besonderes Gebiet gelten soll. Schließlich ist aber alle Arbeit mit chemischen Mitteln Chemotherapie. Um also etwas Besonderes zu bezeichnen, müßte das Wort eine besondere Bedeutung bekommen. Die gab man ihm, indem man darunter das Bestreben versteht, Erreger oder Zellen durch chemische Mittel abzutöten, oder im Wachstum zu schädigen, ohne daß die Körperzellen darunter leiden. Hat man solche Mittel, dann ist nicht einzusehen, was sie mit der Immunitätswissenschaft zu tun haben. Daß sich, wenn Erreger durch Chemikalien abgetötet werden, ähnliche Zustände abspielen werden, wie wenn Serum- und Zellkräfte die Abtötung besorgen, kann nicht wundernehmen. Das gibt aber noch kein Recht, sie zur Immunitätswissenschaft zu zählen. Die ganze Sache erscheint sehr gedrechselt und künstlich zurechtgestutzt, wenn man die Namengebung nach den ursprünglichen Voraussetzungen betrachtet. Im Chinin hatte man ja längst ein „chemotherapeutisches" Präparat. Hier handelt es sich offenbar um Entkeimungsversuche, wobei das Desinfiziens für die Erregerzellen, doch nicht für die Körperzellen giftig ist. Entkeimungsversuch, also alleinige Einstellung auf die Erreger, auf die Reizbeseitigung, ist auch das Ideal der Sterilisatio magna. Es ergibt sich als notwendige Schlußfolgerung aus der geschilderten Blickrichtung und würde darauf hinausgehen, alle Krankheitskeime durch ein chemisches Entkeimungsmittel, und das womöglich auf einmal zu töten.

Aber selbst wenn dieses Ideal möglich wäre, würde nun doch ein Zusammenhang mit der Immunitätswissenschaft gegeben sein. Denn die Sterilisatio umfaßt ja nur die erste Etappe der Abwehr. Die Ausschaltung der Erregerleichen und ihrer gefährlichen Zerfallstoffe bleibt dem Körper überlassen. So würden denn hier die Körpermaßnahmen einsetzen, wobei zugleich die uns bekannte Grenze in Geltung träte. Wir können durch die

plötzliche Abtötung einer großen Masse von Erregern den Körper zu seinem Verhängnis mit Zerfallgiften überschwemmen.

Aber die Verbindung mit der Immunitätswissenschaft geht noch viel weiter, weil die alte Auffassung überhaupt nicht haltbar ist. Dazu folgendes:

Wir lernten Sera kennen, die im Tierkörper wirksam sind, im Reagenzglas aber eine erregerfeindliche Wirkung vermissen lassen (Milzbrandserum). Ähnlich steht es bei manchen chemischen Stoffen: sie wirken im Tierkörper trefflich; im Reagenzglase lassen sie die Protozoen völlig unbehelligt. Wie erklärt sich das?

1. Es kann im Körper eine Reduktion des Präparates eintreten und dadurch eine Verbindung entstehen, die auch im Reagenzglas wirksam ist. Eine solche Reduktion hat Ehrlich für das Atoxyl nachgewiesen.

2. Man könnte ferner annehmen, daß ein Mittel Protozoen zwar nicht abtötet, aber durch seine Anwesenheit doch eine Vermehrung der Protozoen verhindert. Und da die Protozoen kurzlebig sind, so ist durch die Vermehrungsverhinderung bald ein gänzliches Aussterben gesichert.

3. Weiter muß man daran denken, daß das Mittel auf lebenswichtige Zellzentren des Körpers wirkt, sich vielleicht sogar damit verbindet, wodurch die Zellen gekräftigt und zu einer protozoenvernichtenden Tätigkeit angeregt oder gar erst befähigt werden. Daß alle Arsenpräparate eine ausgesprochen kräftigende Wirkung ausüben, ist ja altbekannt. Und diese Wirkung muß ja wohl wiederum vor allem eine Zellwirkung sein. Wenn diese Erklärung zutrifft, ist die Brücke von der Chemotherapie zur Immuntherapie geschlagen.

4. Durch die Wirkung der gekräftigten Zellen werden Erreger abgetötet, und diese veranlassen nun eine Bildung eigentlicher, abgestimmter Immunkörper, mit deren Hilfe der Kampf weitergeführt wird.

Das wäre also schließlich nichts anderes als unabgestimmte Reiztherapie. Und darauf läuft auch beim Menschen die Wirkung der meisten Chemikalien hinaus. Die Chemikalien führen Gleichgewichtsstörung (mit Zellzerfall) herbei, wodurch die allgemeine Immunität gereizt und gesteigert wird. Der Kampf gegen die Erreger wird dann hauptsächlich von der unabgestimmten Immunität geführt.

Daß dabei bestimmte Chemikalien auf besondere Zellverbände und Organe besonders wirken, ist selbstverständlich. Gewiß

können auch einige Erreger abgetötet werden. Vor allem aber werden deren Zerfallstoffe dann abgestimmte Immunkräfte erzeugen können.

Der Traum der Sterilisatio und gar der magna ist so gut wie ausgeträumt, so daß wir diese zusammengesetzte Wirkung annehmen müssen und deshalb berechtigt sind, die Chemotherapie im engeren Sinne in einem Lehrbuche der pathologischen Biologie, wenn auch nur kurz, abzuhandeln.

Allerdings gelingt bei einigen Tierkrankheiten eine schnelle Entkeimung des Körpers, aber da gerade diese Präparate im Reagenzglas versagen, muß hier erst recht an die geschilderte Wirkungsart gedacht werden. Daß mit einer Wirkung im Körper auch einmal eine starke Abtötungsfähigkeit im Reagenzglas Hand in Hand gehen kann, ist wieder selbstverständlich, doch nicht Voraussetzung der Körperwirkung. Wie leicht man hier Täuschungen ausgesetzt ist, zeigt folgendes Beispiel: Trypaflavin vernichtet Streptokokken im Glase noch in der Verdünnung 1 : 500 000, aber erst in 24 Stunden, und ebenso langsam wirken stärkere Konzentrationen, die für den Körper in Betracht kommen. Aber so lange kreist das eingespritzte Mittel keinesfalls im Blut. Wenn irgend, haben hier Reagenzglas- und Tierversuche für die pathologische Biologie des Menschen wenig oder nichts zu sagen[1]).

Von chemischen Mitteln kannte die Medizin seit längerer Zeit vier, die eine ausgesprochene Wirkung auf Protozoen ausüben: Chinin, Jod, Quecksilber, Arsen.

Ehrlich fand dann bei seinen Forschungen, daß bestimmte Azofarbstoffe (Trypanrot) und basische Triphenylmethanfarbstoffe (Methylviolett) die protozoischen Erreger ausgesprochen zu beeinflussen vermögen. Bei der Piroplasmosis der Tiere sollen sich derartige Präparate gut bewährt haben; für den Menschen haben sie keine Bedeutung gewonnen.

---

[1]) Man hat sich die rein chemotherapeutische Wirkung so gedacht: Ein Stoff, der als inneres Desinfizienz, d. h. eben chemotherapeutisch, wirken soll, muss in die Zelle (durch Osmose und Diffusion) einzudringen und dort gespeichert zu werden fähig sein. Das ist möglich, wenn er sich selbst dem kolloidalen Zustande nähert, wenn er also innerhalb des kolloidalen Zellsystems an Dispersität verliert, so daß er nicht mehr zurückdiffundieren kann. Je stärker dispers die Acridiniumfarbstoffe, umso wirksamer. Wenn manche Stoffe in Wasser nicht, dagegen in Blutplasma wirken, so soll das an der Dispersitätsverminderung im Blute liegen. Diese Beobachtung ist an und für sich richtig, doch erschöpft sie nicht die Vorgänge im Lebenden.

Schon seit alter Zeit wußte man, daß dem Arsen hervorragende heilende Eigenschaften zukommen. Und man hatte auch allmählich gelernt, Verbindungen des Arsens zu finden, die die alten Präparate in ihrer Wirkung bedeutend übertrafen (Uhlenhut). Aber derartige Präparate, wie z. B. das Atoxyl, haben leider in vielen Fällen eine Nebenwirkung, die ihre Anwendung unmöglich macht. Sie wirken auf bestimmte Körperzellen schädigend: es tritt Erblindung ein.

Ehrlich gelang dann der Nachweis, daß Atoxyl nicht, wie behauptet wurde, Metaarsensäureanilid, sondern die p-Aminophenylarsensäure ist. Nun war ein Weg gegeben, durch planmäßige Substitution noch brauchbarere Mittel zu suchen. Aber alle diese Präparate teilen, bei größerer Wirksamkeit, mit dem Atoxyl die Gefährlichkeit für die Augen. Erst bei dem Salvarsan (Dioxydiamidoarsenobenzol) ist die Gefährdung der Augen vermieden.

Trotz seines ungeheuerlichen Siegeszuges hat sich die ursprüngliche Hoffnung, die Lues mit einem Schlage zu heilen, nicht erfüllt. Bei Lues vermag es allein keine Dauerheilungen herbeizuführen und muß vom Quecksilber wirksam unterstützt werden. Bei Frambösie dagegen vermag es für sich die Krankheit zu heilen: die Frambösiespitäler stehen, wo es angewandt wird, leer. Auch bei Rekurrens, Bilharzia, Aleppobeule und Malaria hat es gute Wirkung, dagegen nicht bei Bakterienkrankheiten, ausgenommen Milzbrand. Von Tierkrankheiten wurden damit behandelt Pferdebrustseuche, Geflügelspirillosen, afrikanischer Rotz.

Leider hat die nichtärztliche Reklame an das Mittel viel zu große Hoffnungen knüpfen lassen. Von einer Heilung der Paralyse und Tabes kann gar keine Rede sein. Es ist eine Bereicherung, aber kein Ersatz bewährter Mittel. Gegenanzeigen für seine Anwendung gibt es kaum bei geübter Anwendung, ausgenommen schwere Herzstörungen. Manchmal findet man bei frisch Angesteckten Nervenerscheinungen nach der Behandlung, die nichts anderes sind als eine Überempfindlichkeitserscheinung: Die Erreger sind nicht alle abgetötet, vermehren sich wieder und treffen nun den inzwischen schon umgestimmten Körper.

Das Altsalvarsan ist ersetzt durch neue Präparate, z. B. das Salvarsannatrium. Man gelangte zu ihm über das Neosalvarsan. Dies ist in Wasser leicht löslich und handlicher als Altsalvarsan. 0,15 Neosalvarsan entspricht ungefähr 0,1 Sal-

varsan. Man kann es in ziemlich dicken Lösungen ohne besondere Zurüstung einspritzen (in die Vene).

Salvarsannatrium soll die Vorzüge des Neosalvarsans haben und ebenso wirksam sein wie Salvarsan. Besonders gut ist es für die Einspritzung in den Rückenmarkskanal. In die Vene gegeben, macht es manchmal Gelbsucht.

Ein Vermächtnis Ehrlichs ist das *Silbersalvarsannatrium*, ein schwarzes, in Wasser kolloidal lösliches Pulver. Es hat Nebenwirkungen: Blutstauung, Erbrechen usw. Durch den Silberanteil soll die gleichzeitige Quecksilberbehandlung überflüssig gemacht werden. Vorsicht!

Neuerdings mehren sich gewichtige Stimmen, die vor den Salvarsanpräparaten warnen. Siehe letztes Kapitel unter Syphilis.

Auch gegen *Bakterien* hat man Chemotherapie versucht. Morgenroth führte das Chinin in seinen Abkömmlingen Äthylhydrokuprein) als Optochin gegen Pneumo- und Streptokokken ein.

```
              Chinin                                    Äthylhydrokuprein
   CH2 — CH — CH — CH = CH2                   CH2 — CH — CH — CH2 — CH2
    |     |     |                               |     |     |
    |    CH2    |                               |    CH2    |
    |     |     |                               |     |     |
    |    CH2    |                               |    CH2    |
    |     |     |                               |     |     |
   CH  —  N  — CH2                             CH  —  N  — CH2
    |                                           |
   CH — OH                                     CH — OH
    |                                           |
CH2O /\ /\                               C2H5O /\ /\
    |  |  |                                   |  |  |
     \/ \/                                     \/ \/
        N                                         N
```

Die Wirkung im künstlichen Tierversuch und Reagenzglas steht fest.

Und zwar konnte gezeigt werden, daß die Wirkung im Reagenzglas auf Pneumokokken abnimmt, wenn man höhere Alkyle in die Verbindung einführt, dagegen für Meningokokken und Streptokokken zunimmt (Eukupin = Isoamylhydrokuprein; Vuzin = Isoktylhydrokuprein). Optochin wird bei Ulcus corneae angewandt (1—2%-Lösung); die anderen in der Wundbehandlung. Also *örtlich*. Das ist also reine Desinfektionstherapie. Von „Chemotherapie“ kann bei diesen Mitteln gar keine Rede sein. Auch nicht durch den Nachweis, daß Optochin im Glase auch bei Serumzusatz wirkt, während dies allgemeine Desinfizientien wie Sublimat und Karbolsäure nicht tun.

In richtiger Erkenntnis der Sachlage hat man denn auch bei neueren Präparaten davon abgesehen, die antiseptische Kraft als Voraussetzung der klinischen Wirksamkeit anzusehen (z. B. Yatren, Trypaflavin). Ganz folgerichtig bezeichnet man Yatren allgemein angewandt als ein Mittel der unabgestimmten Reiztherapie. Natürlich kommt die Eigenschaft als Reiztherapeutikum auch bei der Wundbehandlung neben oder gar noch vor der desinfizierenden Eigenschaft in Frage.

Kurz und gut: Die bisherige sogenannte Chemotherapie im Menschen läuft auf Reiztherapie hinaus. Wenn man sie so betrachtet, kann man den Namen beibehalten und damit alle rein chemischen Mittel der Reiztherapie bezeichnen.

* *
*

Auch für die Tuberkulose sind chemotherapeutische Mittel angegeben worden: Kupferverbindungen, Goldsalze (Krysolgan) u. a. Ihre Wirkung beruht aber sicherlich nur auf einer Steigerung der unabgestimmten und danach mittelbar der abgestimmten Immunität.

Jüngst endlich haben Neuberg, Caspari und Loehe auf Metallverbindungen (Kobalt-, Silber-, Platin- usw. Verbindungen) aufmerksam gemacht, die bösartige Geschwülste bei Tieren zu erweichen und zu heilen vermögen. Ob die Mittel für den Menschen brauchbar sind, ist fraglich.

Keysser hat dann mit Wassermann Selenverbindungen in derselben Richtung geprüft. Natr. selenicum und Natr. telluricum wirken aber erst mit Eosin zusammen (Cytotrochin). Weshalb, ist noch nicht aufgeklärt. Sie können Mäusekarzinome durch Erweichung und Verflüssigung völlig zum Schwund bringen. Sie haben also eine eingestellte Wirkung auf die Geschwulst oder deren Erreger.

Mäusegeschwülste haben aber mit den bösartigen Neubildungen beim Menschen nichts gemeinsam. Alle Hoffnungen auf chemische Menschenkarzinombehandlung waren also verfrüht. Keysser wies selber nach, daß die Mittel nur die nichtmetastasierenden Tiergeschwülste vernichten; erzeugt man durch besondere Technik wirklich metastasierende Geschwülste, so versagen sie vollkommen. —

Zum Schluß noch eine bemerkenswerte Erscheinung. Schon

seit langem wußte man, daß manche Luesfälle einer Quecksilberbehandlung unzugänglich sind. Nun hat man im Versuch bewiesen, daß das Arsen gegenüber bestimmten Parasitenstämmen ein und derselben Gattung versagen kann. So gibt es in einer Trypanosomengattung bestimmte Stämme, die gegen Arsen sozusagen immun sind. Eine solche Arsenfestigkeit ist auf viele Geschlechter derselben Stämme vererbbar. Auch für bestimmte Luesspirochätenstämme werden wir eine Immunität gegen Quecksilber anzunehmen haben. Wie eine solche Immunität zustande kommt, ist nicht zu sagen.

So konnten Ehrlichs Arbeiten zeigen, daß Trypanosomen auch gegen andere Stoffe fest werden können (Fuchsin, Trypanrot). Man stellt sich das etwa so vor: Durch die erste Einspritzung wird die größte Menge der Erreger vernichtet; die kräftigsten bleiben am Leben und vermehren sich wieder. Eine erneute Einspritzung wirkt wieder so, bis schließlich ein Geschlecht da ist, das ganz gegen Fuchsin gefeit ist. Der Vorgang ist ähnlich wie bei der künstlichen Virulenzsteigerung der Erreger. Ein fuchsinfest gewordener Stamm ist nur gegen Fuchsin, nicht gegen Trypanrot gefeit, also abgestimmt.

Jedenfalls handelt es sich dabei um eine Giftfestigkeit der Erreger und noch mehr als das, auch um eine Festigkeit gegen die im Körper entstehenden Immunstoffe.

Nicht nur Trypanosomen, sondern auch Bakterien können eine Giftfestigkeit, besonders gegen Farbstoffe (Malachitgrün, arsenige Säure) erlangen. Es steht zu erwarten, daß auf diesem Wege, vor allem unter Beachtung der Serumfestigkeit, manches Rätsel gelöst wird.

Zusammenfassung.

Unterstützung des Körpers ist möglich:

A. Durch Hebung der unabgestimmten Immunität.
  1. Schutzimpfung (nicht geübt),
  2. Heilimpfung. Das große Gebiet der unabgestimmten Reiztherapie einschließlich Chemotherapie und Organreiztherapie. Großes Anwendungsgebiet.

B. Durch Hebung der abgestimmten Immunität.
  1. Schutzimpfung als
     a) selbsterworbene Immunisierung.

Die künstliche Schutzimpfung bewährt sich beim Tiere recht gut, beim Menschen weniger gut, sofern es sich um Spalt-

pilzkrankheiten handelt, dagegen glänzend bei Protozoenkrankheiten.

(Die natürliche Schutzimpfung durch Überstehen einer leichten oder schweren Ansteckung [Selbstimmunisierung] verleiht einen viel besseren Schutz als die künstliche. Der Schutz kann unter Umständen bedeutend sein, wie bei der Tuberkulose, Scharlach, Masern, Pilzkrankheiten.)

b) Als übernommene Immunisierung (Serum). Sehr eingeschränkt.

2. Heilimpfung.

a) Als selbsterworbene Immunisierung = abgestimmte Reiztherapie oder Vakzinetherapie. Bei chronischen Krankheiten;

b) als übernommene Immunisierung (Serum). Beim Tier erfolgreich; beim Menschen unzulänglich und meist nichts anderes als Reiztherapie. (Ausnahme einige Antitoxine.)

Anhang.

Technik.

Erregerauszüge.

Ein Bakterienauszug wird in der Weise hergestellt, daß man große Agarschalen mit den Erregern beimpft, dann die Rasen abschwemmt (mit frischem Serum oder destilliertem Wasser) und die Aufschwemmung im Schüttelapparat 1—2 Tage schüttelt. Zusatz von 0,5% Phenol, am besten Karbolglyzerin (Phenol 10, Glyzerin 20, Aqua dest. 70). Zentrifugieren. Man kann dann noch einige Stunden bei 44° sterilisieren, was aber oft überflüssig ist. Der Auszug muß vor Licht geschützt werden.

Derartige Auszüge lassen sich zur Immunisierung von Tieren verwenden. Beispielsweise 2 ccm werden als Anfangsmenge eingespritzt, und dann die Einspritzung drei- bis viermal in Abständen von etwa 5—7 Tagen wiederholt, entweder in derselben oder in gesteigerter Menge. Ein Schema gibt es nicht. Auf vielen Wegen ist das gewünschte Ziel zu erreichen. Auch mit ganz kleinen Mengen.

Mit dem eigentlichen „Aggressin“ gelingt im Tierversuche eine Immunisierung noch leichter.

Herstellung des Aggressins.

Man spritzt einem Tiere eine unabgeschwächte, sehr große Menge des Erregers in die Bauch- oder Brusthöhle. Nach kurzer Zeit erfolgt der Tod.

Das in der Körperhöhle vorhandene Exsudat versetzt man mit Karbolglyzerin (0,5% Phenol) oder Chloroform und zentrifugiert es. Die klar zentrifugierte Flüssigkeit, die bakterienfrei ist, enthält das Aggressin. Sie kann noch auf einige Stunden bei 44° zur Sterilisierung gehalten werden und ist vor Licht geschützt aufzubewahren.

Ein so erhaltenes Aggressin ist auf seine ansteckungsbefördernde Wirkung folgendermaßen zu prüfen: Ein Kontrolltier bekommt eine nicht tödliche Erregermenge. Mehrere andere Tiere bekommen dieselbe Menge, aber gemischt mit steigenden Mengen des Aggressins. Das Kontrolltier bleibt dann am Leben; die anderen Tiere sterben. Man kann das Aggressin auch 24 Stunden vor den Bakterien einspritzen.

Die ansteckungsbefördernde Wirkung ist bei den einzelnen Spaltpilzarten ungleich. Bei den Spaltpilzen mit geringem Zerfallsgiftgehalt scheinen die Verhältnisse so zu liegen, daß der Tod um so schneller erfolgt, je mehr Aggressin man mit der untertödlichen Spaltpilzmenge verabreicht.

Bei anderen Spaltpilzen beobachtet man häufig ein Optimum. Das heißt: der Zusatz von niedrigen Aggressinmengen befördert nicht die Ansteckung, aber ebensowenig der Zusatz hoher Aggressinmengen. Die Wirkung tritt erst bei den mittleren Gaben ein. Ein Beispiel möge das erläutern:

1.	Maus Nr. 44	0,3 ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	lebt
2.	Maus Nr. 43	0,2 ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	tot nach 6 Tagen
3.	Maus Nr. 42	0,1 ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	lebt (krank)
4.	Maus Nr. 41	0,05 ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	lebt
5.	Maus Nr. 36 (Kontrolle)	0,001 g Staphylokokken	lebt

Die Immunisierung mit Aggressin geschieht nach dem Grundsatze jeder aktiven Immunisierung. Will man beispielsweise ein Kaninchen immunisieren, so spritzt man ihm etwa 1 ccm Aggressin ein und wiederholt die Einspritzung derselben Menge in Zwischenräumen von 6 bis 10 Tagen etwa drei bis viermal. Nach 14 Tagen bis 3 Wochen kann dann die Ansteckung erfolgen. — —

Andere Auszüge.

Für viele Spaltpilze hat man andere Auszugsmittel nötig. So kann man den sehr widerstandsfähigen säurefesten Bakterien weder durch Serum noch durch Aqua dest. wirksame Stoffe entziehen. Hier muß man andere Verfahren (vor allem chemische) anwenden.

Auch zum Ausziehen nicht säurefester Spaltpilze kann man sich chemischer Verfahren bedienen. Lustig gewann durch Behandlung mit schwacher Kalilauge und Essigsäure ein Nukleoproteid. Wir verwandten das wenig eingreifende Dimethylamin. Die Hauptsache bei allen chemischen Verfahren ist

die Verbindung der völligen Auflösung mit dem Erhaltenbleiben der immunisierenden Stoffe.

Merkwürdigerweise hat man sich die im Tierversuche gewonnenen Erfahrungen für die Praxis nur wenig zu eigen gemacht. So verwendet man bei der Typhusschutzimpfung der Menschen immer noch abgetötete Bazillen. Die Abtötung erfolgt durch Erhitzen auf 60°.

Man kann im Versuche mit derartigen abgetöteten Spaltpilzen sehr wohl eine Immunisierung erzeugen, aber, wie gesagt, erstens nicht gegen alle Erreger, und zweitens nicht in so wirksamer Form. Der Vorteil der Auszüge und Aggressine ist der, daß sie nicht erst durch die Körpersäfte gelöst und dadurch erst eigentlich erschlossen zu werden brauchen, und daß die wirksamen Bakterienbestandteile nicht schädigenden Hitzegraden ausgesetzt sind.

Durch die von Deycke und Much gefundenen Säureaufschließungen, z. B. in 0,5—1 % Milchsäure bei 56°, sind die bisherigen Verfahren in den Schatten gestellt, da sie allen Forderungen an einen Immunität erzeugenden Stoff nachkommen und zudem noch durch die Trennung in Partialantigene die gegenseitige Hemmung verschiedener Erregerbestandteile beseitigt wird.

Immunsera.

Ist ein Tier aktiv immunisiert, so kann man in seinem Blute Immunkörper nachweisen.

Immunsera prüft man auf ihre Wirksamkeit beim Tiere derart, daß man feststellt, wieviel ccm des Serums eine Ansteckung mit der tödlichen Mindestmenge der Erreger zu verhindern vermögen. Man spritzt das Serum entweder zusammen mit den Erregern ein oder man gibt es einen Tag vorher. Hat man beispielsweise gefunden, daß für einen Kolistamm die tödliche Mindestmenge für Meerschweinchen von 250 g 0,00001 g ist, so überzeugt man sich von der Wirksamkeit des Serums derart, wie es aus der Tabelle ersichtlich ist.

Meerschwein Nr.	Vorbehandelt	Ansteckung	Ausgang
1.	—	0,00001 g Kolibazillen	tot nach 48 Stunden
2.	0,001 ccm Coliserum	„	tot nach 48 Stunden
3.	0,005 „ „	„	tot nach 4 Tagen
4.	0,01 „ „	„	lebt
5.	0,05 „ „	„	lebt

Auf denselben Grundlagen beruht der Pfeiffersche Versuch.

Ein durch Aggressine erzeugtes Serum vermag nicht nur Immunität passiv zu übertragen, sondern hat auch noch die Eigenschaft, die ansteckungsbefördernde Wirkung der Aggressine aufzuheben.

Die Feststellung der Heilwerte der Sera, die man für den Menschen verwendet, stößt einstweilen noch auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Selbst der Tierversuch sagt nichts. Beispielsweise läßt sich der Heilwert eines

Streptokokkenserums für den Menschen durchaus nicht feststellen. Denn die menschengefährlichen Streptokokken haben oft gar keine Tiervirulenz. Und hat man ihnen eine Tiergefährlichkeit angezüchtet, so sind sie in ihren Eigenschaften zu verändert, daß sich keine Rückschlüsse auf ihr Verhalten beim Menschen ziehen lassen.

Gar Reagenzglasprüfungen (Komplementbindung, Opsoninreaktion usw.) sind völlig wertlos. Das ist nach den gegebenen Erörterungen und Erklärungen ohne weiteres verständlich.

Abgestimmte Vakzine.

Als Vakzine werden abgetötete Bakterien (1 Stunde Erhitzen auf 55°—70°) benutzt. Man kann entweder Bouillonzüchtungen oder in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Agarrasen nehmen. Die Aufschwemmungen werden mit 0,5%igem Phenol versetzt und im Schüttelapparate ½ Stunde geschüttelt, um eine möglichst feine Aufschwemmung zu bekommen. Die Agarrasen kann man vorher abwiegen, oder aber man kann sich über die Menge der Erreger Aufschluß verschaffen, indem man die Keimzahl vor dem Karbolzusatze durch Plattenaussaat feststellt, oder indem man sie im Blutkörperchenzählapparat auszählt. Zu dem Zwecke mischt man die Bakterienaufschwemmung mit Blut zu gleichen Teilen und zählt dann die Blutkörperchen und Bakterien aus.

Derartige Vakzinen sind käuflich bei Parke, Davis & Co., London, in Höchst, in der Kaiser-Friedrich-Apotheke Berlin und andernorts zu haben. Man verwendet aber am besten nicht die käuflichen, sondern frisch hergegestellte Vakzinen und nimmt auch den aus dem Körper des Kranken gezüchteten Bakterienstamm. (Ich halte das nicht für gut, weil dieser häufig gegen den Körper immunisiert ist.)

Auch Bakterienauszüge und Aggressine kann man verwenden. Die Hauptsache bei aller Vakzinetherapie ist das Anfangen mit möglichst geringen Mengen und das allmähliche Steigern. Es hat sich mir manchmal als gut bewährt, wenn ich die Vakzine mit zugehörigem Immunserum mischte. Dies bekommt man von Menschen, die die betreffende Krankheit überstanden haben. In einem großen Krankenhause sind derartige Leute fast immer vorhanden.

Als Anfangsmenge wählt man bei diesem unzulänglichen Verfahren am besten etwa 10 tote Keime oder einen Auszug, der etwa 50 Keimen entspricht. Bei Benutzung von Aggressin fängt man an mit 1 ccm einer Verdünnung 1 : 100000 Mill.

Ich halte es indessen nach dem oben Gesagten für das beste, wenn man die Anfangsmenge im Quaddelversuch auswertet und dann so vorgeht wie es unter Reiztherapie beschrieben wurde.

Vakzine als Partialantigene.

Die nach dem Deycke-Muchschen Verfahren gewonnenen Partialantigene werden im Intrakutanversuche ausgewertet. Dann wird $^1/_{100}$—$^1/_{1000}$ ccm der eben noch reaktionsmachenden Verdünnung eingespritzt. Einige Partialantigene, die bei der betreffenden Krankheit nachgewiesenermaßen schädliche Wirkung haben, werden von vornherein ausgeschaltet, so beispielsweise das reine Tuberkulin bei Tuberkulose.

Als Beispiel gebe ich hier die Tuberkulosebehandlung:

a) Einfacheres Verfahren:

1. Quaddelprobe mit Tb.-Rückstand in Verdünnungen von 1 : 100000 bis 1 : 100 Millionen, in einer Sitzung.
2. Anfangsmenge $^1/_{100}$—$^1/_{1000}$ ccm der Verdünnung, die eben noch eine Reaktion gibt.
3. Unter genauer klinischer Beobachtung täglich oder 2—3 täglich einspritzen, steigend um die Hälfte, also: 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 1,0 und so fort.
4. Pause von mindestens 2—3 Wochen.
5. Wiederholung der Quaddelprobe.
6. Wiederbeginn der Einspritzungen, Anfangsmenge nach der neuen Quaddelprobe berechnet.

b) Feineres Verfahren (vorzuziehen!):

1. Quaddelprobe mit Tb.-Rückstand 1 : 100000 bis 1 : 100 Millionen. Albumin 1 : 1 Mill. bis 1 : 100000 Mill., Fetts.-Lipoid 1 : 10000 bis 1 : 100 Mill., Neutralfett 1 : 1000 bis 1 : 100 Millionen.
2. Tägliche oder 2—3 tägliche Einspritzung sämtlicher drei Antigene A + F + N, deren prozentuale Mischung sich nach dem Quaddelwert jedes einzelnen Partialantigens richtet.
3. Pause von mindestens 2 bis 3 Wochen.
4. Wiederholung von Quaddelproben.
5. Wiederbeginn der Einspritzungen mit Einstellung der neuen Werte.

Unabgestimmte Reizmittel.

Einige Anwendungsgebiete:

Arthritis: Proteosen und Typhusvakzine (Miller und Lusk, Cecil, Snyder, Harding, Cross, Gow u. a.), Milch (Müller und Weiß), Sanarthrit (Heilner) usw. Am besten: Yatren und Yatrenkasein.

Gonorrhöe und ihre Komplikationen. Milchpräparate, Kochsalz, Tuberkulin, Kollargol, Terpichin, Yatren usw.

Typhus: Koli (Kraus und Mazza), Milch, Albumosen, Salz, Yatren usw.

Influenza: Omnadin (Much), Normalserum, 5—10% Salzlösungen.

Puerperalfieber, Sepsis: Omnadin.

Streptokokken: Omnadin, Normalserum.

Lues: Arsen, Quecksilber.

Furunkulose: Omnadin, Terpichin, Yatrenverbindungen.

Dysenterie: Milch, Deutero-Albumose.

Scharlach: Normalserum, Albumose.

Alle anderen Infektionskrankheiten mit den verschiedensten Mitteln.

Asthma: Peptone, Typhusvakzine, endokrine Drüsen.

Hämorrhagische Diathesen, Purpura: Milch (Doellken), Salz (Boganyi), Trypaflavin.

Neuritis, Neuralgie: Vakzineurin, Typhusvakzine, Yatren, Omnadin.

Maligne Geschwülste: Schweineblut (Bier), Normalserum, Nukleinsäure, Chemikalien usw.

Kinderkrankheiten: Normalserum.

Paralyse: Künstliche Abszesse (Jacobi 1854, Meyer 1877), Tuberkulin (v. Jauregg), Nuklein, Typhus-, Kokkenvakzine, künstliche Malaria (v. Jauregg).

Dyshormonien: Organreize.

Tabes: Tuberkulin, Milch, Pyocyaneus. Zu bemerken ist hier wie andernorts die schmerzlindernde Wirkung der Reiztherapie.

Epilepsie: Milch (Doellken), Pepton.

Hautkrankheiten: Terpentin (Psoriasis, Trichophytie, Impetigo, Furunkulosis, Akne, Ekzem usw.), Tebelon (= Isobutylester der Ölsäure), Bluttransfusion, arteigenes oder artfremdes Serum (vor allem bei Ekzem und Impetigo).

Augenkrankheiten: Konjunktivitis, Trachom, Keratitis, Skleritis, Iritis und Iridocyclitis, Neuritis usw. Erfolgreich behandelt mit den verschiedensten Reizmitteln.

Chirurgische Krankheiten als formative Reize: Yatren usw.

Gehirnkrankheiten: Bakterienvakzine usw.

Von Kontraindikationen gegen die Behandlung sind verschiedene genannt: Herzfehler, Diabetes u. a. Doch bei richtiger, d. h. einschleichender Dosierung mit kleinsten Reizen gibt es keine Kontraindikationen, ausgenommen Idiosynkrasie. Die Reaktion auf den Reiz ist ja zweifach. Zuerst Entzündung und Abbau, dann Aufbau. Die erste Phase, die Entzündung, muß nur so gering wie möglich gesetzt werden. Daran liegt alles.

X.

Überempfindlichkeit und Idiosynkrasie.

Die Überempfindlichkeit ist eine Begleiterin jedes Wechselspiels. Auch sie trägt den Stempel des Widerspruches: Ihre Erscheinungen sind Zeichen der Immunität und stellen sich doch als Schädigung oder gar Krankheit dar. Wie sich dieser Widerspruch verstehen läßt, wollen wir sehen.

Ebenso verwickelt wie im einzelnen die Erscheinungen der Immunität sind, sind auch die der Überempfindlichkeit.

Wir wissen, daß durch Krankheitsreize oder andere Antigenreize der Gleichgewichtszustand des Körpers verändert wird. Es entsteht ein anderer Gleichgewichtszustand mit anderer Kräfteverteilung, der sich äußert in einer erhöhten Reaktionsfähigkeit des Körpers gegenüber den bestimmten Reizen. Wir bezeichneten diese erhöhte Reaktionsfähigkeit als abgestimmte Immunität. Der Körper im Zustande abgestimmter Immunität reagiert schneller, stärker und anders. Zu diesem veränderten Zustande, den man auch als Allergie bezeichnen kann (Pirquet), gehört auch die Überempfindlichkeit. Sie steht also in engem Zusammenhang mit der Immunität. Nur daß sie allermeist künstlich hervorgerufen wird. Auch sie ist Ausdruck eines Wechselspiels.

I. Giftüberempfindlichkeit.

Der Entdecker der Überempfindlichkeitserscheinung ist Behring. Neun Jahre nach Behring hat Richet in Frankreich seine Studien aufgenommen und ist dann mit dem Anspruche auf Ursprünglichkeit vor die Öffentlichkeit getreten.

Behring sah, daß Tiere, die mit Diphtheriegift vorbehandelt waren, auf den 1000sten, ja 1 000 000sten Teil der Giftmenge, die für nicht vorbehandelte Tiere ganz gleichgültig ist, aufs stärkste antworten können. Also ein nichtbehandeltes Tier

antwortet auf eine große Diphtheriegiftmenge gar nicht, während ein mit dem Gifte vorbehandeltes Tier auf den 1000 sten Teil dieser Giftmenge mit heftigsten Krankheitserscheinungen, ja mit dem Tode antwortet. Durch die Vorbehandlung mit Gift ist der Körper gegen dieses Gift überempfindlich geworden. Dabei zeigte sich die widerspruchsvolle Erscheinung, daß solche giftüberempfindlichen Tiere ein sehr antitoxinreiches Serum liefern konnten. Durch dieses Serum kann das Tier viele andere Tiere vor einer Diphtherievergiftung schützen; das Tier selbst aber ist trotz des großen Antitoxingehaltes seines Blutes wegen seiner Überempfindlichkeit nicht imstande, sich selbst gegen eine äußerst kleine Giftmenge zu wehren, ja, es ist für diese überhaupt erst empfänglich geworden. Es ist klar, daß diese Erscheinung an Immunzellen geknüpft sein muß. Das geht auch noch daraus hervor, daß sie sich durch das Antitoxinblut nicht auf normale Tiere übertragen ließ. Durch das Antitoxin wird nur Unempfänglichkeit gegen das Gift übertragen.

Der Einwand, daß es sich hierbei um eine anhäufende Wirkung handle, konnte einwandfrei zurückgewiesen werden. Behring wies ferner nach, daß diese Überempfindlichkeit abgestimmt ist. D. h. also: ein Tier wird durch Vorbehandlung mit Diphtheriegift nur gegen Diphtheriegift, nicht gegen ein anderes Gift überempfindlich. Endlich war Behring der erste, der auf den Zusammenhang von Überempfindlichkeit und Immunität hinwies.

In großen Zügen hatte er damit mehr in genialer Erschauung als in bewußter Erfassung und Forscherarbeit alle die Erfahrungen umrissen, die später durch ein besonderes Studium der Überempfindlichkeitserscheinung gewonnen wurden.

Auch mit anderen Tier- und Pflanzentoxinen kann man Überempfindlichkeit erzeugen (Tetanusgift, Aktiniengift), auch mit Tuberkulin.

Diese Giftüberempfindlichkeit ist ihrem Wesen nach dunkel. Bemerkenswert ist, daß es sich um die typische Vergiftung mit dem betreffenden Gifte handelt, nicht um gleichartige Allgemeinerscheinungen wie bei der Eiweißanaphylaxie.

II. Meerschweinüberempfindlichkeit.

Es ist eine große Unsicherheit in die ganze Frage dadurch gekommen, daß das Meerschweinchen wieder einmal zum Maß

aller Dinge gemacht wurde. Tatsächlich reagiert denn auch das Tierchen in ganz typischer Weise auf bestimmte Maßnahmen, besonders kennzeichnend auf artfremdes Serum. Zum Teil ähnlich reagieren auch Kaninchen. Aber schon der Umstand, daß andere Tiere durchaus nicht so, nicht einmal ähnlich reagieren, mußte vor Ableitung allgemeiner Gesetze aus dem Meerschweinversuche warnen.

Wenn man einem Meerschwein artfremdes Serum einspritzt, so verträgt es diese Einspritzung reizungslos. Wird jedoch die Einspritzung nach bestimmter Zeit wiederholt, wobei eine viel geringere Menge angewandt werden kann, so kommt es zu den heftigsten Reizerscheinungen, die sich vor allem durch die Plötzlichkeit ihres Einsetzens auszeichnen. Es kommt zu Zittern, Atemnot und Krämpfen, ja, zu einem schockartigen Ende, das man als den anaphylaktischen Schock bezeichnet hat. Die Tiere sterben in wenigen Augenblicken an Erstickungserscheinungen und zeigen bei der Leichenöffnung als Hauptmerkmal eine größte Blähung und Starrheit der Lungen, die durch einen starken Krampf der Bronchialmuskulatur verursacht wird.

Im anaphylaktischen Schock gehen zudem die schwersten Blutveränderungen vor sich. Es kommt zu einem Komplementschwunde, zu Leukozytenarmut, zu herabgesetzter Gerinnbarkeit, zu einer Abnahme des Fibrinfermentes und Fibrinogens.

Der tödliche Ausgang ist indessen nicht unbedingt notwendig. Geht die Atemnot vorüber, so erholen sich die Tiere und zwar sehr schnell und sind schon nach kurzer Zeit wieder vollkommen gesund. Solche Tiere, die einen anaphylaktischen Schock überstanden haben, können dann bei erneuter Serumzufuhr gegen das Eintreten von Überempfindlichkeitserscheinungen geschützt sein. Man spricht alsdann von Antianaphylaxie.

Man darf natürlich nicht sämtliche schockartigen Vergiftungserscheinungen als Anaphylaxie deuten. Jedenfalls geht die Erscheinung von Nervenzentren aus.

Der Eintritt der Überempfindlichkeitserscheinungen ist von den verschiedensten Umständen abhängig: von Art und Menge des zur Vorbehandlung und zur Wiedereinspritzung gewählten Serums, von dem Zeitpunkte der Wiedereinspritzung u. a. Es muß eine bestimmte Zeit nach der ersten Einspritzung ver-

gehen, wenn bei der zweiten Einspritzung die Überempfindlichkeitserscheinungen eintreten sollen.

So ist beispielsweise zur Erreichung einer Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum beim Meerschweinchen eine erste Einspritzung von etwa 0,001 ccm genügend. Spritzt man mehr ein, so setzt der Zustand der Überempfindlichkeit später ein. Etwa acht Tage nach der ersten Einspritzung kann man meistens die Überempfindlichkeit beobachten. Der Tod kann bei Einspritzung in die Vene durch Bruchteile eines Kubikzentimeters herbeigeführt werden; bei Einspritzung in die Bauchhöhle braucht man mehr als einen Kubikzentimeter.

Bei Verfütterung tritt die Erscheinung meistens nicht ein, weil die hochmolekulären Stoffe im Darmkanal abgebaut werden und nicht als Antigene in den Körper gelangen.

Was die Erscheinung auszeichnet, ist die große Abgestimmtheit (Spezifität), das heißt, ein mit Pferdeserum vorbehandeltes Tier ist nur überempfindlich gegen Pferdeserum, nicht gegen Rinderserum.

Mit den Immunitätsreaktionen hat sie fernerhin das gemeinsam, daß sie sich auf andere Tiere übertragen läßt. Wenn ich einem Meerschwein, das durch Vorbehandlung mit Pferdeserum gegen Pferdeserum überempfindlich gemacht wurde, Blut abnehme und dieses Blut einem normalen Meerschwein einspritze, so wird auch dieses Tier gegen Pferdeserum überempfindlich, trotzdem es nie vorher mit solchem in Berührung gekommen war. Wir können demnach auch hier von einer aktiven und passiven Anaphylaktisierung sprechen. Aber es müssen erst 24 Stunden nach der Einspritzung des Überempfindlichkeit machenden Serums vergehen, bis das normale Tier überempfindlich geworden ist. Zellbeteiligung.

Wir stehen also vor der bedeutungsvollen Tatsache, daß artfremdes Serum, das an sich ungiftig ist, bei erneuter Einspritzung giftig wirkt.

Es ist nicht nötig, daß das Antigen ungeformt ist, wie im Serum; es kann auch geformt sein. So können artfremde Tier- und Pflanzenzellen, die an und für sich ungiftig sind, Überempfindlichkeit erzeugen. Zu den Pflanzenzellen gehören auch die Bakterien. Wir werden es demnach nicht mehr erstaunlich finden, daß wir ein Tier durch an und für sich ungiftige Bakterien dennoch töten können. Wir brauchen es nur mit diesen Bakterien, die es bei den ersten Ein-

spritzungen anstandslos verträgt, längere Zeit vorzubehandeln. Dann erreichen wir einen Zeitpunkt, wo es bei erneuter Einspritzung aufs heftigste antwortet, nicht, weil die Bakterien an sich giftig geworden sind, sondern weil das Tier gegen sie, wie gegen jedes andere körperfremde Eiweiß, überempfindlich geworden ist.

Auch die krankmachenden Kleinwesen gehören zu den artfremden eiweißhaltigen Zellen, und somit erscheint es selbstverständlich, daß auch mit ihnen Überempfindlichkeit erzeugt werden kann.

Nun hat sich herausgestellt, daß Zellen des eigenen Körpers, wenn sie in den Blutkreislauf gelangen, gleichfalls den Zustand der Überempfindlichkeit hervorrufen können, und zwar kann dies durch Hodensubstanz, Leber, Niere, Gehirn, Linsen und anderes derselben Tierart geschehen (Wolff-Eisner, Pfeiffer).

Die Leber derselben Tierart bedeutet natürlich nichts Artfremdes, aber sie bedeutet doch im Blutkreislaufe etwas Fremdes, also etwas Ortfremdes. Gewöhnlicherweise kommt eben kein Lebergewebe in den Blutkreislauf. Diese Feststellung ist, wie wir schon sahen und noch sehen werden, von großer Bedeutung.

Wir können also sagen: Jeder ins Blut gelangende, gewöhnlicherweise im Blute nicht vorhandene, art- oder ortfremde hochmolekuläre Körper ist fähig, Überempfindlichkeit zu erzeugen. Vor allem durch Eiweiß, aber auch durch blutfremde Lipoide und Fette kann Überempfindlichkeit eintreten wie Immunität.

III. Die Erklärung.

a) Chemisch.

Es ist numöglich, hier die Arbeiten der einzelnen Forscher genau zu beschreiben und abzugrenzen. Friedberger, Wolff-Eisner, Friedemann, Weichardt, Pirquet, Dörr haben große Verdienste.

Wenn körperfremdes Eiweiß, sei es geformt, sei es ungeformt, in den Kreislauf gelangt, dann bildet sich ein besonderer Zustand aus, den wir aus verschiedenen biologischen Reaktionen ablesen können. Wir sprechen von einem Immun-

körper (Antikörper), und bezeichnen dessen Reaktionen als Immunkörperreaktionen (s. nächster Abschnitt).

Auch die beschriebene Überempfindlichkeitserscheinung bei Meerschweinchen ist nichts weiter als eine Reaktionsform des einheitlichen Immunkörpers.

Fassen wir somit die Überempfindlichkeit als einen Immunitätszustand auf, so fragt es sich, wie sie zustande kommt. Hier stehen sich manche Erklärungen gegenüber, eine chemische (Wolff-Eisner, Friedberger) und eine physikalische (Dörr). Beiden gemeinsam ist die Erkenntnis, daß die Meerschwein-Anaphylaxie im engeren Sinne in der Blutflüssigkeit ausgelöst wird. Doch ist das nicht die einzige Möglichkeit ihres Zustandekommens. Betrachten wir zunächst die Vorgänge im Blute.

Wir sagten, daß, wenn artfremdes oder blutfremdes Eiweiß in die Blutbahn gelangt, sich ein sogenannter Immunkörper bildet, der die Fähigkeit hat, das blutfremde Eiweiß auszuschalten. Mit dem blutfremden Eiweiße kann der Körper sozusagen nichts anfangen. Diese Ausschaltung gelingt dadurch, daß das blutfremde hochmolekuläre Eiweiß soweit abgebaut wird, daß es seine Blutfremdheit verliert. Diesen Abbau hat man sich als einen Verdauungsakt vorgestellt und somit dem Immunkörper fermentative Eigenschaften zugeschrieben.

Während ein einzelliges Wesen in seinem Leibe mit der einen Zelle alle Verrichtungen ausführt, ist bei den hochorganisierten Lebewesen eine Arbeitsteilung eingetreten. Das für unseren Körper schädliche artfremde Eiweiß wird gewöhnlicherweise im Darme aus einer schädlichen in eine unschädliche, ja, höchst nützliche Form übergeführt, und zwar dadurch, daß es durch die Darmfermente abgebaut und seiner Arteigenschaft beraubt wird. Nur an das hochmolekuläre Eiweiß ist die Arteigenschaft geknüpft.

Gewöhnlicherweise gelangt nun kein artfremdes Eiweiß in den Säftestrom. Tritt dies aber einmal unter ungewöhnlichen Verhältnissen ein — beispielsweise bei Serumeinspritzungen oder bei dem Eindringen von Erregern —, dann vermag, so nimmt man an, auch im Blutstrome eine Verdauung, ein Abbau des Eiweißes einzutreten, genau so wie im Darme. Wir müssen hier also im Gegensatze zu einer enteralen von einer parenteralen Verdauung sprechen. Es bildet sich als Abwehrmaßregel gegen

das eingedrungene Eiweiß ein Ferment, und dies soll der mit mannigfachen Verfahren nachzuweisende Immunkörper sein.

Die Abderhaldensche Reaktion weist den Abbau des Eiweißes chemisch nach. Die bei ihr wirksamen Kräfte sind vielleicht gleichartig mit unserem Immunkörper. Wenn sie es nicht sind, dann sind sie zum mindesten verwandt und könnten die Ursache der Überempfindlichkeit sein. Denn es entstehen bei dem Abbau des Eiweißes giftige Spaltprodukte. Hier haben wir einen grundsätzlichen Unterschied in der Wirkung der Darm- und Blutverdauung. Im Darme werden diese giftigen Spaltprodukte noch weiter in ungiftige Abbaustoffe zerlegt, ehe sie die Darmwand durchwandern; im Blute dagegen kann der giftige Spaltungsstoff im Augenblicke seiner Entstehung, ehe er weiter abgebaut wird, sofort wirken. Und durch diesen, aus jedem ungiftigen Eiweiße bei der Verdauung entstehenden für das Blut giftigen Eiweißspaltungsstoff wird der Zustand der Überempfindlichkeit hervorgerufen.

Nun sind normalerweise, wie wir sahen, solche abbauenden Stoffe im Blute vorhanden. Bringt man ein artfremdes Eiweiß in das Blut, so wird es zuerst von diesen Kräften, aber langsam, verdaut. Die sich dabei bildenden giftigen Spalterzeugnisse schädigen nicht, weil sie eben nur langsam entstehen und dadurch nicht stark wirken können. Gleichzeitig aber bildet sich eine abgestimmte Kraft, und zwar in großer Menge. Gelangt nun von neuem derselbe Eiweißkörper in die Blutbahn, dann wird er von dem in Masse vorhandenen spezifischen Immunkörper ganz schnell verdaut. Dadurch wird das Blut plötzlich mit den giftigen Abbauerzeugnissen überschwemmt. Es kann sich nicht so schnell dagegen wehren, und so kommt es zu der Erscheinung der Anaphylaxie.

Die Anaphylaxie wäre demnach eine Vergiftung, hervorgerufen durch den parenteralen Abbau an sich unschädlicher Eiweißkörper.

b) Das Überempfindlichkeitsgift (Anaphylatoxin).

Die eben erörterte Ansicht hat Friedberger durch Reagenzglasversuche zu stützen versucht. Es gelang ihm, im Reagenzglase durch das Zusammenbringen des Immunkörpers mit dem dazu gehörigen Eiweiße einen Stoff zu gewinnen, der, normalen Tieren in die Blutbahn gespritzt, die reinen

Überempfindlichkeitserscheinungen auslösen kann. Es bildet sich dabei unter Abbau des Eiweißes und unter Verlust der Arteigenschaft (Abderhalden) ein giftiges Spalterzeugnis, das man **Anaphylatoxin**, also Überempfindlichkeitsgift, benennt.

Besonders wichtig sind diese Versuche bei Benutzung von Bakterien geworden. Dabei hat sich gezeigt, daß man nicht einmal den spezifischen Immunkörper nötig hat, sondern die normalerweise im Blute vorhandenen Kräfte benutzen kann. Bringt man also beispielsweise frisches Meerschweinchenserum im Reagenzglase zusammen mit einer nicht krankmachenden Bakterienart, läßt beides aufeinander einwirken, schleudert dann die Bakterien aus und spritzt das so behandelte Meerschweinchenserum einem normalen Meerschweinchen in die Vene ein, so stirbt dieses an Überempfindlichkeitserscheinungen.

Weiterhin stellte sich heraus, daß dieses Überempfindlichkeitsgift ebenso aus krankmachenden wie aus harmlosen Bakterien gewonnen werden kann. Dieses Gift wirkt auf die Endothelien und weiter auf die Wand der Blutgefäße.

An dem Dasein dieses künstlich darstellbaren Überempfindlichkeitsgiftes ist nicht zu zweifeln. Unter Berücksichtigung bestimmter Mengenverhältnisse ist es ohne Mühe zu gewinnen. Aber zwei Fragen sind bisher noch unbeantwortet, 1. ist es gleichartig mit den im Körper sich bildenden Überempfindlichkeitsstoffen? Und 2. woraus entsteht es? Einige meinen, es entstehe aus den Bakterien oder dem artfremden Eiweiß. Andere dagegen nehmen an, weil es sich immer um dasselbe Gift handelt, daß es aus dem Serum entstehe.

Für die Entstehung aus dem Serum soll die Tatsache sprechen, daß man Anaphylatoxin auch dann erhält, wenn man frisches Meerschweinchenserum mit Stärke oder Inulin digeriert.

Es gewinnt den Anschein, als ob dieses künstlich herstellbare Überempfindlichkeitsgift nicht ohne weiteres mit den im Körper entstehenden giftigen Bestandteilen gleichzusetzen sei.

Man hat auch behauptet, daß das Anaphylatoxin gleichartig mit Pepton oder Histamin sei. Beides ist nicht richtig.

Ob das Überempfindlichkeitsgift als solches mit dem Harne ausgeschieden wird, ist noch nicht sichergestellt.

Man fand auch (Dold), daß es nicht einheitlich wirkt. Es enthält neben dem eigentlichen, die Überempfindlichkeit hervorrufenden Gifte noch andere giftig wirkende Bestandteile, die ent-

zündungserregende Eigenschaften haben. Der eigentliche, krampferzeugende Teil des Anaphylatoxins läßt sich durch Erhitzen und Lagern von dem entzündungserregenden trennen: er geht durch mehrstündiges Erhitzen auf 56—58° zugrunde, während die entzündungserregenden Eigenschaften erhalten bleiben.

Da wir wissen, daß auch Lipoide Immunkörper erzeugen, so wird es nicht wundernehmen, daß die Überempfindlichkeit und ein Überempfindlichkeitsgift nicht nur durch blutfremdes Eiweiß, sondern durch ebensolches Lipoid und Bakterienneutralfett erzeugt werden kann.

Die Anaphylatoxinhypothese erklärt manches, doch nicht alles. Vor allem sprechen Versuche an Hunden grundsätzlich gegen ihre allgemeine Anwendung.

c) Physikalisch.

Nach der physikalischen Erklärung kommt der anaphylaktische Schock nicht durch die Bildung chemischer Gifte, sondern durch physikalische Beeinflussungen des Blutes zustande. Diese Beeinflussungen werden ebenfalls durch das Zusammenwirken von Immunkörper und dem dazugehörigen Stoffe hervorgerufen. Dadurch werden Zustandsveränderungen gesetzt, die das gegenseitige Gleichgewicht der Blutkolloide stören. Ob man diese Zustandsänderungen auf eine Absorption von Stoffen, die gewöhnlicherweise einer Gerinnung des Blutes entgegenwirken, zurückführen soll, bleibe dahingestellt.

Für die physikalische Auffassung sprechen die erwähnten Versuche mit Stärke und Inulin (Sachs, Dörr, P. Schmidt). Es träte danach eine Giftbildung durch Umlagerungen im eigenen Serum ein. Das immunisierte Tier besitzt ja ein anderes Zellgleichgewicht als ein normales, wodurch die Reizbarkeit der Zelle verändert wird. Man nimmt an, daß das eigene Zelleiweiß gröber dispers, physikalisch aufgeschlossener wird. Diese Gifte sollen labile und leicht adsorbierbare Globulinteile sein (daher auch ihre Adsorbierbarkeit durch den negativ elektrisch geladenen kolloidalen Stärkekleister und Bakterien). Diese Adsorption ginge auch im Blute vor sich, dadurch entstünden Zellwandbeläge, Kapillarverstopfungen, dadurch Störungen des Gaswechsels und Strömungshindernisse im kleinen Kreislauf.

Man muß auch daran denken, daß die Spaltprodukte des

Abbaus osmotische Störungen in der Nähe lebenswichtiger Orte verursachen können (Weichardt).

Jedenfalls führt keine der Hypothesen allein zur völligen Erklärung. Es ist eben ein zusammengesetzter Vorgang.

d) Colliers Erklärung.

Danach soll unvollkommene Antikörperbildung die Schuld tragen, wodurch das Antigen bei seiner Wiedereinspritzung wohl abgebaut wird, aber ungenügend. Dies ungenügende Spaltprodukt soll in der Zelle ein Gift entstehen lassen, einen Antikörper ohne Inkubation. Auch das künstliche Anaphylatoxin wäre ein derartig mangelhaft abgebautes Spaltprodukt. Die unvollkommenen Antikörper nennt Collier im Gegensatz zum Immunkörper Reaktone.

Aber auch diese Erklärung hat Lücken. Wie soll es vor allem zu der blitzartigen Bildung der giftigen Eigenstoffe in den Zellen kommen?

e) Zellen.

Man hat den ganzen Vorgang rein in die Zellen verlegt. Dann aber ist es nicht durchweg verständlich, daß außerordentlich geringe Mengen des Antigens bei der Wiederimpfung genügen, um die Erscheinung hervorzurufen.

Also, eine einzige Erklärung hält nicht Stich. Daß dagegen auch Zellen Überempfindlichkeitsträger sind, ja in erster Reihe sind, wird uns nach allem Gesagten nicht wundernehmen. Im Gegenteil, es wäre wunderbar, wenn es nicht so wäre, da ja die Überempfindlichkeit mit der Immunität zusammenhängt.

Wir werden auf Zellüberempfindlichkeit vor allem beim Menschen zu achten haben und sehen, daß es dort nicht nur gemischte, sondern auch reine Zellüberempfindlichkeit gibt.

IV. Der Zweck.

Ist die Anaphylaxie eine nützliche oder schädliche Erscheinung? so fragte man, doch unlogisch. Etwas, das mit dem Tode endigen kann, kann nicht nützlich genannt werden. Wir müssen anders fragen, nämlich: Ist die Ursache der Überempfindlichkeit nützlich oder schädlich?

Und diese ist ganz entschieden nützlich. Die Einwirkung des Immunkörpers zeugt für die Fähigkeit des Körpers, sich des blutfremden für ihn unbrauchbaren Stoffes, sei dieser geformt oder ungeformt, zu entledigen.

Unter natürlichen Umständen gelangt aber nur selten soviel artfremder Stoff in den Körepr, daß dieser durch die giftigen Spaltungsstoffe geschädigt wird.

Ganz anders bei künstlicher Zufuhr und unter krankhaften Verhältnissen. Gerade durch die übermäßig sichere und schnelle Wirkung des Immunkörpers kommt es dann zu den bösen Erscheinungen. Die Absicht ist gut; das Ende ist schlimm. Die Grundursache ist das Bestreben, das artfremde, schädliche Eiweiß so schnell wie möglich zu entfernen. Diese Entfernung geht aber nicht ohne Aufspaltung.

Immerhin geschieht dies aber mehr durch menschliche Willkür als unter natürlichen Umständen. Wir beklagen uns über einen Widerspruch und denken nicht daran, daß wir zumeist selbst daran schuld sind. Wir selbst lösen ihn aus durch erhöhte künstliche Immunisierung und durch erhöhte Zufuhr verhaltener Giftenergie. Offenbar hat die Natur aus diesem Widerspruche von Aufspaltung und Giftwirkung keinen Ausweg gefunden. Es wird also das Bestreben des Menschen sein müssen, ihr hier wie an vielen anderen Orten ihre Geheimnisse abzulauschen, um sie dann entweder zu unterstützen oder ihr in die Arme zu fallen.

An Versuchen, die Überempfindlichkeitsvergiftung auszuschalten, hat es nicht gefehlt. Die bisher angegebenen Wege (Narkose, vorherige Einspritzung einer großen Menge des einzuspritzenden Stoffes) haben zu keinen befriedigenden Ergebnissen geführt.

Auch ein brauchbares Gegengift hat sich noch nicht finden lassen.

V. Reine Überempfindlichkeitskrankheiten beim Menschen.

Soll Anaphylaxie beim Tiere sein, so sind notwendig: 1. Antigen, 2. Antikörper, 3. Komplement, 4. die aus dem Zusammenwirken dieser drei sich bildenden Stoffe (Kraftsysteme).

Wollen wir dies Schema auf den Menschen übernehmen, so muß als Hauptpunkt 5. hinzukommen: besondere Konstitution.

Vor allem eine solche des Nervensystems. Denn trotz vieler Serumanwendung ist z. B. die Serumkrankheit bei Menschen selten, oder wenigstens ganz unregelmäßig. Die Konstitution steht im Vordergrunde der Geschehnisse.

a) Serumkrankheit.

Der Kliniker weiß, daß bei wiederholter Einspritzung von Serum ein Krankheitsbild entstehen kann, das sich aus Fieber, Atemnot, Zyanose, urtikariaähnlichen Ausschlägen, Drüsenschwellungen, Ödemen und Nierenreizung, auch Durchfällen zusammensetzt. Das Bild weicht also von dem künstlich beim Tier erzeugten ab, die Erscheinungen gefährden in den allermeisten Fällen nicht das Leben der Kranken, doch kann es auch einmal zu schlimmen Ausgängen kommen.

Wir haben es hier mit einer echten Überempfindlichkeitskrankheit im engeren Sinne zu tun, hervorgerufen durch artfremdes, an sich ungiftiges Eiweiß.

Nach Pirquet und Schick unterscheiden wir mit Recht drei Abarten:

I. Fälle, die schon bei der ersten Einspritzung erkranken. Inkubation 10—12 Tage. Erklärung: Zu Beginn der Immunkörperbildung (Überempfindlichkeitszustandes) kreist noch ein Teil des zuerst eingespritzten Serums im Körper; besonders empfängliches Nervensystem.

II. Fälle, die bei der zweiten Einspritzung schon einige Wochen nach der Ersteinspritzung (mindestens 3) erkranken. Inkubation $1/2$ Stunde. Sofortige Reaktion.

III. Fälle, die bei der nach Monaten erfolgenden zweiten Einspritzung erkranken. Inkubation 5—7 Tage. Beschleunigte Reaktion.

Die Erklärung für II und III erübrigt sich. Bei der zweiten Einspritzung genügen Bruchteile der zuerst eingespritzten Menge. Eine besondere Empfänglichkeit muß auch hier bei den betroffenen Personen vorausgesetzt werden.

Zur Vermeidung der Serumkrankheit empfiehlt sich folgendes:

1. Verwendung alter oder auf 56° erhitzter Sera. Das Serum von Immuntieren ist manchmal schon an sich giftig, verliert aber die Giftigkeit beim Lagern und bei der Erhitzung auf 56°.
2. Verwendung geringer Serummengen (hochwertige Sera).

3. Immunserum verschiedener Tiere (nicht vom Rind, da dieses schlecht vertragen wird).
4. Bei späteren Einspritzungen Vermeiden der Veneneinspritzung.
5. Drei Tage hintereinander Chlorkalzium 1,0.
6. Vorher eine ganz geringe Menge des Serums, einige Minuten darauf die große.

Außer den urtikariaartigen Ausschlägen kommen bei der Serumkrankheit auch scharlach-masernähnliche und vielgestaltige vor. Differentialdiagnose (nach Pirquet und Schick):

1. Auftreten 7—14 Tage nach der Einspritzung.
2. Aufflackern um die Einspritzungsstelle mit Drüsenschwellung.
3. Keine Schleimhautreizung. — Differentialdiagnose gegenüber Scharlach: 1. Kein Anfangserbrechen. 2. Keine Angina. 3. Kein hohes Fieber.

b) Krankheiten durch körpereigene Stoffe (Fieber, Eklampsie, Urämie).

Wir sahen, daß auch körpereigene Zellen, die dem Blute fremd sind, Überempfindlichkeit erzeugen können. Wir werden auf diese Erscheinungen klinisch dann zu achten haben, wenn irgendwo im Körper eigene Zellstoffe abgebaut werden. Solche Verhältnisse können von selbst oder durch Verletzung entstehen. So wird sich manches bisher rätselhafte Fieber erklären.

Von schweren Krankheiten, die durch Abbau eigenen Zelleiweißes entstehen, haben wir vor allem die Eklampsie zu nennen. Hier dringen dem Blute fremde, an sich ungiftige Plazentarzotten in den Kreislauf, es kommt zu einem Abbau und zur Immunkörperbildung. Bei erneuter Einfuhr kommt es zu einem plötzlichen Abbau, und die Eiweißspaltstoffe lösen die furchtbare Überempfindlichkeitserscheinung der Eklampsie aus.

Endlich hätten wir noch die Urämie zu erwähnen. Schon gewöhnlicherweise kommt es wohl immer zu schwacher parenteraler Eiweißverdauung, da immer einige Gewebszellen abgestoßen werden. Das sich dabei bildende Gift wird im Harne ausgeschieden. Natürlich handelt es sich nur um Spuren. Bei gesteigertem parenteralem Eiweißzerfall aber werden diese giftigen Eiweißspaltungsstoffe im Harne stark vermehrt; durch ihre Zurückhaltung werden die urämischen Erscheinungen ausgelöst (Pfeiffer).

Mannigfache Ausblicke bieten sich uns noch, so auch vielleicht auf dem unzugänglichen Gebiete der Geschwülste. Jedenfalls ist es außerordentlich wichtig, zu wissen, daß arteigenes, aber blutfremdes Eiweiß im Kreislaufe zur Immunkörperbildung führen kann. Jederzeit hat also der Körper eine Waffe in der Hand, die Umlagerung und Wucherung von Geweben zu verhindern, und die Physiologie wird in Zukunft bei der Schilderung der normalen Gewebe und ihrer Verrichtungen ebenso darauf zu achten haben, wie die klinische Krankheitslehre bei der Erklärung ungewöhnlicher Zustände.

c) Röntgenstrahlenkrankheit.

Manchmal kommt es bei wiederholter Röntgenbestrahlung, zuweilen auch schon bei der ersten, zu heftigen Überempfindlichkeitserscheinungen mit Fieber, Unwohlsein, Benommenheit, Erbrechen. Erklärung: Durch Röntgenbestrahlung gehen immer Zellen zugrunde, die, ins Blut gelangend, Immunkörper hervorrufen. Bei erneuter Bestrahlung und erneutem Zellzerfall tritt dann Überempfindlichkeit ein.

Man kann aber hier auch an die rein physikalische Wirkung der Röntgenstrahlen denken. Jedenfalls ist auch hier wieder wie überall ein besonders eingestellter Körper Voraussetzung.

d) Entzündungen.

Das Anaphylatoxin besitzt, wie wir sahen, auch einen entzündungserregenden Anteil. Wenn es im Blute kreist, kann es vielleicht die sogenannten sterilen Entzündungen (besonders auch die sympathischen) verursachen, die örtlich von dem Verletzungsherde entfernt auftreten.

Da auch körpereigener Gewebssaft den entzündungserregenden Anteil enthält, so erklären sich vielleicht auch die sogenannten traumatischen sterilen Entzündungen durch die Einwirkung solcher Stoffe (Dold).

VI. Idiosynkrasien.

a) Allgemeines.

Hiermit betreten wir ein ganz dunkles Gebiet, bei dem die Konstitution die alleinige Führerin ist. Gewiß gehört manches

davon zur Anaphylaxie gegen Gift oder ungiftige Antigene, anderes dagegen sicherlich nicht. Gewiß ist die Überempfindlichkeit beim Menschen etwas ganz anderes als beim Meerschweinchen und hat ganz andere Gesichter, je nach der Antigenart und ihrer Dosierung, je nach dem Ort der Zufuhr und dem reagierenden Organ, aber dennoch ist es eitle Mühe, alle Idiosynkrasien in die Grenzen der Überempfindlichkeit einzuzwängen. Ich behandle sie dennoch hier in diesem Zusammenhange eben wegen der Berührungspunkte.

Unter Idiosynkrasien verstehen wir:

1. Einen Zustand erhöhter Reizbarkeit, ohne daß der Träger nachgewiesenermaßen mit dem Reizmittel vorher in Wechselspiel getreten wäre und ohne daß Immunkörper nachweisbar sind. Hier ist also kein Wechselspiel voraufgegangen.

2. Deshalb reagiert der Körper auch schon beim ersten Male bei der Berührung mit dem Reizmittel.

3. Der Reiz dringt auf natürlichem Wege ein und kann durch alle Eintrittspforten Reizantwort auslösen (Lunge, Schleimhäute, Verdauungskanal).

4. Voraussetzung ist eine besondere Konstitution. (Gerade hier ließe sich das Konstitutionsproblem biologisch vielleicht am ersten packen.)

5. Es kommt zu keiner Anti-Idiosynkrasie (Antianaphylaxie).

6. Ein Mensch kann gegen verschiedene Reize Idiosynkrasie zeigen. Ein Tier, das gegen Serum anaphylaktisch gemacht wurde, kann zwar auch gegen andere Reize überreizbar, aber doch nicht eigentlich anaphylaktisch werden.

7. Idiosynkrasie des Menschen kann nicht auf Tiere übertragen werden.

8. Die Zellen sind die Träger der Handlung. Daher auch nicht Übertragung von Mensch zu Mensch (Ausnahme s. später).

9. Die Reize sind an sich unschädlich und für andere Menschen völlig belanglos, ja sie können zu den beliebtesten Nahrungsmitteln gehören.

Die Erscheinungen sind zum Teil die der künstlichen Überempfindlichkeit: Schweratmigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Durchfälle, Zyanose, Ödeme. Außerdem: Schnupfen, Augenbindehautkatarrh, Nesselfieber, Bläschenausbruch, scharlachartige und papulöse Ausschläge, Juckreiz.

Je nach dem Reiz und je nach der Konstitution treten unter Umständen einzelne der Erscheinungen besonders scharf oder allein hervor. So z. B. beim

b) Asthma.

Kann ausgelöst werden durch verschiedene Reize. Manche Menschen sind gegen Pferdestoffe so überreizbar, daß sie im Pferdestall Asthma bekommen. Manche Forscher (Turnbull, leider ist mir die amerikanische Literatur, die sich viel damit befaßt, nicht zugänglich) führen jedes neue Asthma auf Überempfindlichkeit gegen bestimmte tierische oder pflanzliche Stoffe zurück. Demgemäß prüfen sie verschiedene solche Stoffe, mit denen der Mensch zu tun hat, im Quaddelversuch und schalten die reaktionsgebenden aus, oder sie versuchen gegen die reaktionsgebenden einen Zustand der Unempfänglichkeit herbeizuführen, ähnlich wie man durch Tuberkulinimpfung die Tuberkulinüberempfindlichkeit aufhebt.

Auch durch Holzstaub (Buchsbaum, Mahagoni, Sandel) wird Asthma (neben Dermatitis) ausgelöst, durch Ipecacuanha, durch Ursol, einen Farbstoff, der zum Asthma der Fellfärber führt.

c) Urtikaria und andere Hautausschläge.

Sie kommen, wie wir sahen, bei der künstlichen Überempfindlichkeit vor.

Als Idiosynkrasie äußern sie sich bei verschiedensten Stoffen der Nahrung (Urticaria ex ingestis), als da sind Fische (Rogen), Hühner, Krebse, Erdbeeren, Lebertran, Rüben, Weizen, Buchweizen, Honig, ja sogar gegen Zucker.

Ein Seitenstück zur Entstehung des Asthmas durch feinste Teilchen, die in der Luft enthalten sind, bildet die Idiosynkrasie gegen Primula obconica. Idiosynkratische bekommen die heftigen Hauterscheinungen, wenn sie nur in derselben Luft mit der Primel zusammen sind.

Endlich gehört hierher die Idiosynkrasie gegen Chemikalien (Arzneimittel). Alle möglichen Chemikalien können idiosynkratische Hautkrankheiten, aber auch die übrigen idiosynkratischen Erscheinungen hervorrufen: Aspirin, Antipyrin, Jod, Chinin, Morphium, Salvarsan, Brom und viele andere.

Die Urticaria ex ingestis hat man als eine reine Überempfindlichkeitskrankheit angesprochen, seit es gelang, sie passiv zu übertragen (Bruck). Durch das Serum eines an Schweinefleischidiosynkrasie leidenden Menschen konnte die Schweinefleischüberempfindlichkeit auf Meerschweine übertragen werden.

Ebenso sprach man die Arzneimittelidiosynkrasie als reine Anaphylaxie an. Wir wissen, daß Eiweiß durch Jodierung seine Eigenschaften als körpereigenes verliert, also artfremd wird, daß bei erneuter Jodzufuhr demnach auch erneutes körperfremdes Jodeiweiß gebildet wird. Dies macht dann wie ein wiedereingespritztes artfremdes Eiweiß Anaphylaxie. Derartige Eiweißverbindungen sind aber bei anderen Chemikalien nicht bekannt. So stützte man denn seine Ansicht auf Übertragungsversuche. Gelang es doch auch hier, Überempfindlichkeit gegen Jodoform, Antipyrin, Brom-, Chininsalze vom Menschen auf das Tier passiv zu übertragen (Maniloff, Bruck, Stäubli). Aber für die Wiedereinspritzung wurden ganz ungeheuerliche Mengen verwendet, die schon nahe an der Grenze der Tödlichkeit waren. Sie sind um so weniger beweisend, als eben vorbehandelte Tiere auch gegen andere Reize überreizbar sein können. Der Beweis der Spezifität fehlt völlig.

Jedenfalls sehen wir, daß gegen alle möglichen Stoffe, durchaus nicht nur gegen Eiweiß, ja, gegen reine Chemikalien Idiosynkrasie bestehen kann.

Ebenso zeigt sich die Unterschiedlichkeit je nach dem Ort, an dem bestimmte Stoffe wirken. Viele Stoffe, die von den Schleimhäuten, vom Verdauungs- und Atmungswege äußerst giftig wirken, sind beim Einreiben in die Haut unwirksam. Andere, wie Jodoform, ätherische Öle, auch wohl die Primula obconica, wirken nur auf der Haut. Es ist dann eine rein örtliche und rein zellige Reaktion. Bei anderen wirkt das Geruchsorgan (Weizen).

Bei der Kuhmilchidiosynkrasie der Säuglinge läßt sich noch am ehesten eine Immunkörperwirkung annehmen. Sie entsteht bei irgendwie geschädigtem Darm, wo Kuhmilch unabgebaut in den Säftestrom gelangt. Läßt sich im Tierversuch nachmachen (Kleinschmidt).

Wenn sich Idiosynkrasie von Mensch zu Mensch nicht übertragen läßt, so liegt das vor allem an der Unübertragbarkeit der Zellimmunität. Aus demselben Grunde scheitert auch allermeist die Übertragbarkeit der reinen Anaphylaxie beim Menschen. Tuberkulin- oder Trichophytinüberempfindlichkeit läßt sich durch Serum nicht übertragen. Wohl aber durch Hautüberpflanzung. Dann ist aber nur das überpflanzte Hautstück, nicht die ganze Haut des neuen Trägers überempfindlich. Dadurch ist außerdem mit Sicherheit bewiesen, daß diese Überempfindlichkeiten beim Menschen rein zelliger Natur sind.

d) Heufieber (Pollenidiosynkrasie).

Wird hervorgerufen durch Gräserpollen (Blakley, Weichardt, Prausnitz, Wolff-Eisner). Auch durch Pollen von Konvallaria, Euphorbia, Raphanus, Ligustrum, Ambrosia.

Etwa 50 Pollen eingeatmet genügen, bei stark Reizbaren schon 5. Die Krankheit soll zustande kommen durch Zellanaphylaxie (parenterale Verdauung in den überreizbaren Zellen, Freiwerden eines Giftes). Örtliche Reizbarkeit (Konjunktivitis und Rhinitis, auch Asthma). Sind genügend Antikörper vorhanden, so soll der Abbau so schnell erfolgen, daß die giftige Zwischenstufe vermieden wird.

Die Überreizbarkeit besteht nur gegen die Pollen, nicht gegen die anderen Pflanzenteile. Das Eiweiß der Pollen ist also anders als das der anderen Teile, was sich auch daraus ergibt, daß man ausflockende Sera wohl mit Roggenfrüchten, aber nicht mit Roggenpollen erhalten kann.

Um eine Eiweißverbindung handelt es sich. Das Polleneiweiß kann durch Ausziehen der Pollen mit 5%iger Kochsalzlösung und nachheriger Alkoholfällung gewonnen werden. Träufelt man es in den Bindehautsack, so erfolgt bei veranlagten Menschen eine Erkrankung, die sich in nichts von dem Heufieber unterscheidet. Dieses Verfahrens kann man sich zur Unterscheidung bedienen. Unter die Haut gebracht, macht es heftige Entzündung, ebenso in der Haut.

Zur Bekämpfung hat man Sera hergestellt. Das Pollantin soll ein Antitoxin sein und wird wie ein solches hergestellt. Es wirkt nur örtlich angewandt, eingeträufelt oder als Schnupfpulver, und auch dann nur lindernd. Dauernde Befreiung erfolgt nicht, ja manchmal wird das Leiden dadurch verschlechtert. Vielleicht weil sich eine Anaphylaxie gegen das artfremde Serum bei dem an sich schon überreizbaren Zellverband bildet. Kontrollversuche mit Normalserum würden gewiß dieselben lindernden Ergebnisse haben. Die Linderung käme durch eine örtliche, unabgestimmte Reiztherapie der Zellen zustande, wodurch die Pollen schnell abgebaut würden. So ist auch wohl die Wirkung des Graminols aufzufassen, eines Serums, das normalen Pflanzenfressern zur Zeit der Gramineenblüte abgenommen wird.

Neuerdings wird nach amerikanischem Muster auch eine im April beginnende Behandlung mit Pollenauszügen vorgenommen. Man stellt sich vor, daß man dadurch den idiosynkratischen

Zustand ähnlich der Tuberkulinimpfung behebt, also Wegnahme der Überreizbarkeit durch systematische Gewöhnung, oder daß man einen Zustand völliger Immunität erzeugt, wodurch einfallende Pollen ohne giftige Zwischenstufen schnell entfernt werden. Sollte sich dieser Weg als erfolgreich erweisen, dann würde er dafür sprechen, daß die Krankheit keine reine Idiosynkrasie ist, daß sie vielmehr durch Immunkörperbildung behoben werden kann.

e) Arthritismus.

Auch was die Franzosen richtig mit Arthritismus bezeichnen, ist eine Idiosynkrasie, aber gegen physikalische Reize. Jeder Luftzug, Witterungswechsel, Abkühlung, Bäder usw. können dem konstitutionellen Athritiker seine typischen Beschwerden machen. Ist es schließlich zur Arthritis gekommen, so weiß jeder, wie die Gelenke auf alle möglichen Einflüsse, die für den Normalen überhaupt nicht wahrnehmbar sind, reagieren. Die Gelenke sind überreizbar, aber nicht auf einen bestimmten Reiz eingestellt, sondern gegen verschiedenste Reize. Das zeigt sich ja auch bei den Einspritzungen aller möglichen Stoffe. Hier haben wir es also mit einer Überreizbarkeit bestimmter Zellverbände gegen die *verschiedensten* Reize zu tun.

Das Bild der Idiosynkrasien ist also bunt und ließe sich noch viel weiter verfolgen, wenn nur erst ein sicherer Anhaltspunkt für das Wesen der Erscheinungen gegeben wäre. Bis dahin gilt es, erst noch mehr klinische Beobachtungen biologisch zu überprüfen.

VII. Anaphylaxie und Infektion.

a) Allgemeines.

Hätte man sich durch die Einstellung auf die Meerschweinanaphylaxie nicht die Hände gebunden, dann hätte man menschliche Anaphylaxie und Idiosynkrasie vielleicht doch unter einen Hut bringen können. Voraussetzung für beide wäre eine besondere Konstitution. Die eine wäre eine künstliche, die andere eine natürliche Überreizbarkeit. Eine Immunkörperwirkung brauchte dabei nicht die alleinige Ursache zu sein.

Nun hatte man aber den Modus beim Meerschweinchen unter allen Umständen auf den Menschen übertragen wollen. So wurde

die künstliche Anaphylaxie lediglich als Immunkörperwirkung angesprochen und vor allem auch hier ein Anaphylatoxin vorausgesetzt. Einige Idiosynkrasien konnte man zur Not ebenso erklären; die größere Mehrzahl aber nicht. So klaffte also ein großer Spalt.

Überall wo Immunkörper vorhanden, suchte man folglich auch nach Anaphylatoxin. Nun ist aber die alleinige Anaphylatoxinhypothese für den Menschen schon als solche falsch. Denn sie berücksichtigt für das Zustandekommen der Anaphylaxie gar nicht die Zellen, die für die menschliche Immunität eine viel größere Bedeutung haben als das Blut. Ferner aber fragt es sich überhaupt, ob beim Menschen ein Anaphylatoxin gebildet wird. Daß Spaltungsstoffe einen besonderen Reiz ausüben können, wissen wir ja. Es wird also nicht wundernehmen, daß wir bei den Infektionskrankheiten, wo ja besonders viele Abbaustoffe aus Zellzerfall entstehen, Überempfindlichkeitserscheinungen finden. Aber ebensowenig wird es uns wundern, daß diese durch die verschiedensten Stoffe ausgelöst werden können. Um so verschiedener, je größer die Eigenart der Erreger ist. Daß bei jedem Abbau auch niedrige Stufen entstehen, die untereinander gleich oder ähnlich sind, ist selbstverständlich. Diese aber als Anaphylatoxin zu bezeichnen, ist gezwungen und sinnwidrig.

Friedberger hat tatsächlich versucht, fast alle Erscheinungen der ansteckenden Krankheiten auf Anaphylaxie zurückzuführen, also auf ein einheitliches unabgestimmtes Gift. Zur Erhärtung seiner Ansicht dienten ihm Versuche, durch die er bei besonderer Versuchsanordnung im Glase zeigen konnte, daß die auf den Kaninchendarm sehr stark wirkenden Dysenteriebazillenstoffe an sich gar nicht giftig sind, sondern erst nach Zusammenbringen mit Serum giftig werden. Er wies das nach, indem er die Stoffe auf den isolierten Darm wirken ließ und die Wirkung aufschrieb. Demnach sollen auch im Körper die Bakterien oder ihre Leibessubstanzen „nicht an sich in erster Linie die Symptome der Krankheit verursachen, sondern das Anaphylatoxin, das aus der an sich gar nicht giftigen Leibessubstanz erst durch Zusammenbringen mit Serum entsteht". Es wäre das eine teils erweiterte, teils abgekürzte Pfeiffersche Lehre.

Diese Ansicht ist aber schon für die Blutimmunität von der Hand zu weisen. Wir stehen eben vor der Tatsache, daß bestimmte Erreger durch einmaliges Eindringen den Körper krank machen und töten, andere dagegen beim ersten Eindringen völlig

unschädlich sind und erst bei wiederholtem Eindringen Krankheitserscheinungen hervorrufen können. Aber Krankheit durch an sich harmlose Erreger ist sehr schwer hervorzurufen. Es gibt in der Masse der unzähligen Kleinwesen allermeist nur bestimmte Arten, die Krankheit und Tod hervorrufen können. Diese Arten führen einen vergiftenden Stoff, wobei es gleichgültig ist, ob er ursprünglich angreift oder ob er erst in der Folge durch die Immunkräfte und den Zerfall der Kleinwesen frei wird. Die Überempfindlichkeit ist höchstens eine Begleiterin der ansteckenden Krankheiten. Oder anders ausgedrückt: die Zerfallsgifte sind Stoffe der Erreger, die zwar auch erst frei gemacht werden, die aber für jeden einzelnen Erreger ein abgestimmtes Gift enthalten; die Überempfindlichkeitsstoffe dagegen sind unabgestimmt und entstehen ebenfalls bei der Aufspaltung.

Wir gehen nicht fehl, wenn wir, wie wir dies schon ausführten, die allen ansteckenden Krankheiten gemeinsamen Erscheinungen wie Fieber, Mattigkeit, vielleicht auch Hautausschläge u. a., auf Kosten niederer Abbaustufen setzen. Diese als „anaphylaktisch" zu bezeichnen, ist gewagt.

Das Besondere der Krankheit werden wir nicht einmal dem besonderen giftigen Erregerstoffe oder seiner Verbindung (Endotoxin) allein zuschreiben, sondern ebenso seiner Lebenstätigkeit.

Durch Endotoxin kann selbstverständlich auch eine Überempfindlichkeitsantwort erfolgen.

Um Krankheiten als reine Überempfindlichkeitskrankheiten aufzufassen, hat man versucht, das Überempfindlichkeitsgift selbst nachzuweisen. Nun findet man in der Tat im Tierversuch ein Überempfindlichkeitsgift im Harne, und bei den ansteckenden Krankheiten eine starke Uringiftigkeit (ebenso wie Peptongehalt). Aber warum diese Stoffe als anaphylaktisch bezeichnen?

Wollten wir ein Krankheitsbild als anaphylaktisch ansprechen, so hätten wir drei Wege: 1. die passive Übertragung; 2. die Antianaphylaxie; 3. den Anaphylatoxinnachweis. Sicher ist keiner, am ehesten der erste.

Als man daranging, die ansteckenden Krankheiten als Überempfindlichkeitserscheinungen zu deuten, glaubte man auch eine Erklärung für die Inkubation zu finden. Hier sind Pirquets Untersuchungen bei der Schutzpockenimpfung grundlegend. Ein wiedergeimpfter Körper antwortet ganz anders (so-

fort oder beschleunigt) als ein ungeimpfter. Es beruht das auf den schon gebildeten Immunkörpern. Bei dem ungeimpften Körper herrscht zuerst eine langdauernde erscheinungsfreie Zeitspanne, die vom Eintritte des Fremdstoffes bis zur Bildung der abgestimmten Immunkörper verstreicht = Inkubation.

Diese Auffassung ist durchaus richtig, nur daß der Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen nicht gleichbedeutend ist mit Überempfindlichkeitsgiftwirkung. Die Überempfindlichkeit ist eben auch nur ein Gradmesser der vorhandenen Immunität. Ob diese dann spezifische Endotoxine oder das allgemeine Überempfindlichkeitsgift stärker wirken läßt, ist eine besondere Frage.

(Über Fieber und Stoffwechsel siehe Schluß dieses Abschnittes.)

b) Besonderes.

1. Pocken, Schutzpocken.

Mit der Überempfindlichkeit im besonderen stehen die Pocken nur lose im Zusammenhang. Allerdings wird durch die Bildung der Immunkörper der Ausschlag ausgelöst, aber er ist nicht durch das Überempfindlichkeitsgift verursacht. Er unterscheidet sich zu nachteilig von den lediglich durch Überempfindlichkeitsgift bewirkten Ausschlägen. —

Bei den Schutzpocken spielt die Endotoxinüberempfindlichkeit eine bedeutende Rolle (Pirquet). Bei der ersten Impfung liegt der Höhepunkt der Reizerscheinungen zwischen dem 9. und 14. Tage. Bei der Wiederimpfung kann der Höhepunkt schon am 2. Tage beginnen. Die Reaktion setzt um so schneller ein, je eher die Wiederimpfung vorgenommen wird. Es besteht demnach nach dem Abklingen der ersten Schutzimpfung keineswegs eine eigentliche Unempfindlichkeit, vielmehr eine gesteigerte Empfindlichkeit, die sich in dem beschleunigten Auftreten der Reaktion kundgibt und die sogar in einzelnen Fällen gefährliche Erscheinungen (Purpura variolosa) auslösen kann.

2. Masern.

Um die Masern als vorbildliche Überempfindlichkeitskrankheit zu kennzeichnen, hat man den Nachweis des Überempfindlichkeitsgiftes sowie die Antianaphylaxie herangezogen. Kurz vor dem Ausbruche des Ausschlags setzt der Zustand der größten Überempfindlichkeit ein, dann folgt schnell darauf ein Erlöschen

der Anaphylaxie. Und in diesem Zustande erloschener Empfänglichkeit ist die Empfindlichkeit gegen das aus allen möglichen Stoffen, beispielsweise aus Tuberkulin, Serum, Typhusbazilleneiweiß künstlich gewonnene Anaphylatoxin erloschen. Sie ist aber ebenso erloschen gegen die eigentlichen Erregerstoffe, also z. B. gegen Tuberkelbazillen, wenn sie vorher gegen sie vorhanden war. Es handelt sich um eine Lähmung der Immunitätsvorrichtungen spezifischer und unspezifischer Art.

3. Scharlach.

Der Scharlachausschlag ist kaum als Überempfindlichkeitserscheinung anzusehen. Man müßte denn annehmen, der Kranke wäre durch das frühere Eindringen von Krankheitserregern (Streptokokken?) überempfindlich gemacht. Dagegen könnten die Nachkrankheiten sehr wohl auf Überempfindlichkeit beruhen. Sie setzen stets erst nach einer Zwischenzeit ein. Die Erreger der Nachkrankheiten — entweder die Scharlacherreger selbst oder eingewanderte Bakterien — könnten erneut in den Körper dringen und durch den Immunitätszustand ausgeschaltet werden (Schick). Es könnte sich dabei also um Überempfindlichkeit, hervorgerufen durch besondere Endotoxine oder allgemeine Abbaustoffe, handeln.

4. Tuberkulose.

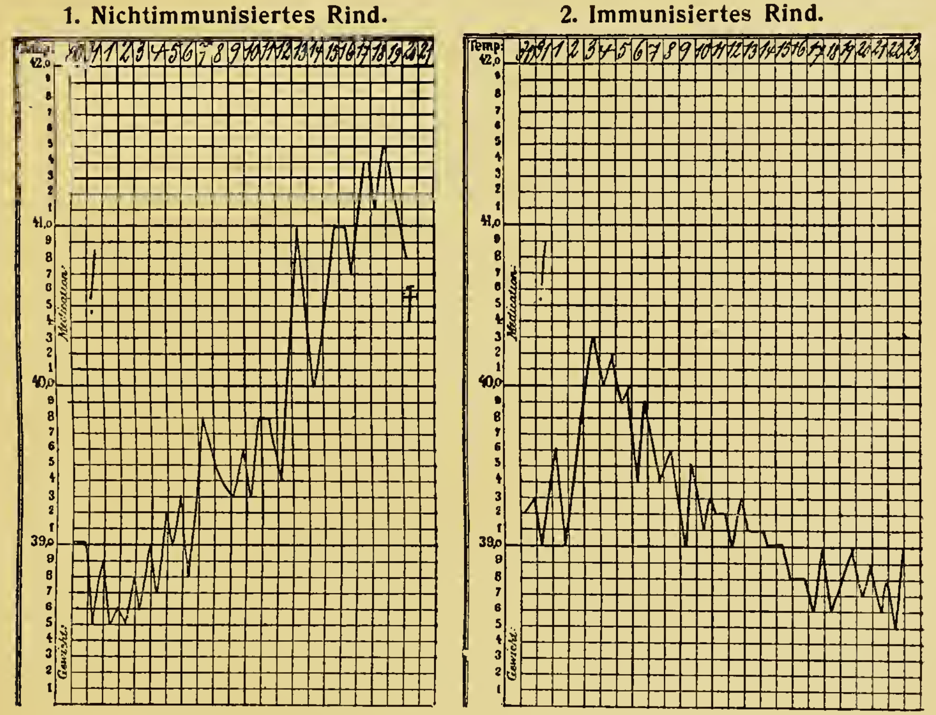
In dem verwickelten Verlaufe der Tuberkulose machen sich giftige Abbaustoffe neben den Innengiften sicherlich verschiedentlich bemerkbar. Immer ist Gelegenheit zum Abbau der Erreger.

Künstlich läßt sich die Überempfindlichkeit und ihr Zusammenhang mit der Immunität sehr gut zeigen, wenn man vollkräftige Tuberkelbazillen schutzgeimpften und unvorbehandelten Rindern einspritzt. Bei den immunisierten Tieren kommt es zu einer heftigen, oft gefährlichen, sofortigen Reaktion; bei den ungeschützten nicht. Aber im weiteren Verlaufe entwickelt sich bei den Kontrolltieren ein steigendes Fieber, bis die Ansteckung allmählich mit dem Tode endigt; bei den immunisierten Tieren klingt dagegen die Reaktion langsam ab, und die Ansteckung ist zugleich überwunden.

Auch die Tuberkulinreaktion beruht auf Überempfindlichkeit, und zwar auf zelliger. Sie kann zwei Ursachen haben: eine durch die besonderen Tuberkelbazillenstoffe; eine durch allgemeine

Abbaustoffe, die im Tuberkulin vorhanden sind. Tuberkulosefreie Immunzellen werden nur durch die erste Ursache wesentlich zur Antwort gereizt; tuberkulöse Zellen (Herd) wesentlich durch die zweite. So läßt sich Herdreaktion (und Allgemeinreaktion) auch durch fremde Stoffe hervorrufen. Die Tuberkulinüberempfindlichkeit ist nicht übertragbar.

Auch unter besonderen natürlichen Verhältnissen kann es zu einer tuberkulinähnlichen Hautreaktion bei Tuberkulose



! = Tag der Einspritzung.

kommen. Es sind das die Tuberkulide. Eine besonders gesteigerte Empfindlichkeit der Haut ist Voraussetzung. Die Einzelpersönlichkeit mit der Besonderheit ihrer nervösen Empfänglichkeit gibt den Ausschlag.

Diese nervöse Empfänglichkeit kann im Einzelfalle noch mehr gesteigert sein, indem es bei künstlicher Tuberkulineinverleibung zu einem ausgedehnten Ausschlage (diffuses Exanthem) kommt, ähnlich wie bei Serumausschlägen. Diese Erscheinung soll passiv übertragbar sein (Bruck).

Mit allen Partialantigenen, auch den beiden Fettkörpern, läßt sich bei Tuberkulose Überempfindlichkeit nachweisen. So fanden wir bei Lupus eine sehr gesteigerte Hautüberempfindlichkeit gegen die Fettpartialantigene.

5. Typhus usw.

Die Rückfälle bei Typhus, wo es trotz des Vorhandenseins großer Mengen von spezifischen Immunkörpern zu heftigen Krankheitserscheinungen kommt, habe ich schon seinerzeit als eine Überempfindlichkeitsäußerung gedeutet.

Auch bei Pilzkrankheiten der Haut fand man Überempfindlichkeit (Trichophytie, Favus). Sie beruht auf reiner Zellimmunität.

So ließe sich noch viel einzelnes sagen, wozu hier aber nicht der Ort ist.

Wir können nur sagen: Im Verlauf von Infektionskrankheiten kommen Überempfindlichkeitserscheinungen vor. Diese stehen im Zusammenhang mit der Immunität. Sie werden allermeist ausgelöst durch die besonderen Erregerstoffe, nur selten durch allgemeine Abbaustufen, die unter der Wirkung des Immunkörperwechselspiels entstehen.

* *
*

Somit kommen wir trotz der verschlungenen Erscheinungen, an deren Verschlungenheit lange Zeit unsere einseitige Einstellung selber schuld war, doch zu einem gewißen Überblick. Wir müssen auch bei diesem Problem nicht so sehr auf den Reiz wie auf die Zelle sehen. Das Wechselspiel erzeugt ein anderes zusammengesetztes Gleichgewicht, die Zellreaktivität ist verändert. Das äußert sich in größerer Reizbarkeit oder Überempfindlichkeit. Die Überreizbarkeit ist durch alle möglichen Reize auslösbar, am spezifischsten durch einen Reiz (Antigen), der zu einem vorhandenen Antikörper paßt. Aber auch die unabgestimmte Immunität kann Reize beschleunigt beantworten. Endlich ist die Zelle auch überreizbar durch Reize, für die kein Antikörper vorhanden ist. Der Zustand der Überreizbarkeit kann auch angeboren sein (Vererbung!).

Die gesteigerte Reizbarkeit der Zelle kann sich also, abgesehen von den Abwehrfähigkeiten, im Sinne von Überempfindlichkeit äußern als:

I. Erworbene Überempfindlichkeit gegen Toxine.
II. Erworbene Überempfindlichkeit gegen besondere Antigene
 a) endotoxinbildende,
 b) ungiftige.
III. Erworbene Überempfindlichkeit gegen allgemeine Abbaustoffe.
IV. Angeborene Überempfindlichkeit (Idiosynkrasie). Unterstufen wie bei I—III.

Anhang.

Fieber und Stoffwechsel.

Krehl stellte fest, daß die Einspritzung artfremden Eiweißes im normalen Körper in kleinen Mengen Fieber in großen Mengen dagegen Temperatursturz hervorruft. Der immunisierte und daher überempfindliche Körper zeigt grundsätzlich das gleiche Verhalten (Friedberger). Nur sind die erforderlichen Mengen artfremden Eiweißes beim immunisierten Körper außerordentlich viel kleiner. Während z. B. beim normalen Meerschweinchen 5 ccm Hammelserum Temperatursenkung und 0,05 ccm Fieber machen, sind die entsprechenden Mengen beim immunisierten Meerschweinchen 0,00001 und 0,0000005 ccm. Diese gewaltigen Unterschiede, die in dem angeführten Beispiele 1 : $^{1}/_{2}$—1 Million betragen, bezeichnet Friedberger als den „anaphylaktischen Index".

Zwischen der temperatursteigernden und der temperatursenkenden Menge liegt eine solche, die die Temperatur unbeeinflußt läßt und die Friedberger als „obere Konstanzgrenze" bezeichnet, während die „untere Konstanzgrenze" die Menge artfremden Eiweißes anzeigt, die noch nicht ausreicht, um Fieber zu erzeugen.

Die Bedeutung des Gehirns für das Zustandekommen des anaphylaktischen Fiebers ist von Leschke und Citron sichergestellt worden. Nach Ausschaltung der medialen Teile des Zwischenhirns verlieren die Tiere das Wärmeregulationsvermögen und damit die Fähigkeit, fiebererregende Reize (Anaphylatoxin, Infektionen, Kochsalz, kolloidale Suspensionen) mit einer Temperatursteigerung zu beantworten. — —

Für den Stoffwechsel beim parenteralen Eiweißabbau wurde festgestellt, daß normale Tiere parenteral eingeführtes Eiweiß abbauen und im wesentlichen als Harnstoff ausscheiden (Forster).

Bei immunisierten, d. h. überempfindlichen Tieren führt die parenterale Eiweißzufuhr zu einer Verhütung der Stickstoffausscheidung (Friedemann).

Dann wurde der gesamte Stoff- und Energieumsatz beim aktiven anaphylaktischen und beim Anaphylatoxinfieber untersucht (Rahel Hirsch und Leschke). Beim Anaphylatoxinfieber ist der gesamte Stoff- und Energieumsatz meistens eingeschränkt; die Kalorienbilanz ist dabei also positiv. Nur die Einspritzung größerer Anaphylatoxinmengen führt zu einer vermehrten Wärmeerzeugung. Beim aktiven anaphylaktischen Fieber wird

infolge der gleichzeitigen Enteritis anaphylactica der Stoff- und Energieumsatz gesteigert, aber bei Ausschaltung der Magen-Darmerscheinungen (durch Pantopon) tritt die gleiche Einschränkung des Stoffwechsels wie beim Anaphylatoxinfieber hervor. Bei antianaphylaktischen Tieren bleibt der Stoffwechsel unverändert. Diese Untersuchungen, bei denen die gesamte Wärmeerzeugung in jeder Minute fortlaufend automatisch festgestellt wurde, erklären auch die bisher unverständlichen klinischen Befunde bei manchen Formen des Fiebers, wo eine Verminderung des Stoffwechsels gefunden wurde. Für die gesamte Fieberlehre hat die Untersuchung des anaphylaktischen Fiebers das Ergebnis gezeitigt, daß Stoffwechsel und Temperatur durchaus nicht zusammen zu gehen brauchen.

Selbstverständlich beruht aber nicht jedes Fieber auf Eiweißspaltungsstoffen, sondern auch auf anderen giftigen Bestandteilen, seien es Toxine, seien es Endotoxine. Die Untersuchungen bedürfen deshalb der Erweiterung.

XI.

Biologische Diagnose.

I. Der Bereich der Antikörper.

Der Anfang der Immunitätswissenschaft stand ganz unter der Herrschaft des Eiweißes. Diese Alleinherrschaft ist als endgültig gestürzt anzusehen. Eine fast unüberblickbare Fülle von Arbeiten hat gezeigt, daß auch Fettstoffe Gegenstoffe erzeugen können. Das Wort „Stoff" natürlich im energetischen Sinne genommen.

Ich erwähnte schon im Abschnitt III, daß Antikörper eine gewiße Reaktionsbreite haben, daß die Abgestimmtheit also enger oder breiter sein kann, je nach der Struktur des den Antikörper erzeugenden Reizes, des Antigens. Für das Eiweiß konnte man zeigen, daß nicht das ganze große Eiweißmolekül, sondern nur Teile davon als Antigen wirken. Je mehr solcher Strukturteile nun verschiedene Eiweißarten gemeinsam haben, um so weiter sind die Grenzen der Abgestimmtheit. Und umgekehrt. Diese Strukturteile brauchen aber nicht völlig gleich, sondern nur chemisch ähnlich zu sein. Werden die kleinen Strukturteile (Kräftesysteme) eines Eiweißes verändert durch irgendwelche künstlichen Eingriffe, so paßt auch nicht mehr der Antikörper, der gegen das ursprüngliche Eiweiß gebildet war. Die Abgestimmtheit ist um so größer, „je verschränkter die Struktur der Strukturgruppen ist" (Landsteiner & Lampl, Wells & Osborne).

Die meisten Antikörper gegen Eiweiß (Anti-Proteine), mit denen bisher gearbeitet wurde, sind aber gar nicht mit reinen Eiweißen erzeugt. Daß reines Eiweiß Antikörper erzeugen kann, ist fraglos. Aber in den praktisch angewandten Eiweißantigenen (Serum, Bazillen u. a.) sind stets auch Lipoide vorhanden, so daß deren Anteil für den entstehenden Antikörper erst festgelegt werden müßte. Reines hochmolekuläres Eiweiß hat eigentlich nur Oberton benutzt. Eiweiß völlig lipoidfrei herzustellen,

ohne daß es seine Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, verliert, ist sehr schwer.

Denn, daß es Antikörper gegen reine Lipoide und Fette gibt, steht ebenfalls außer Frage.

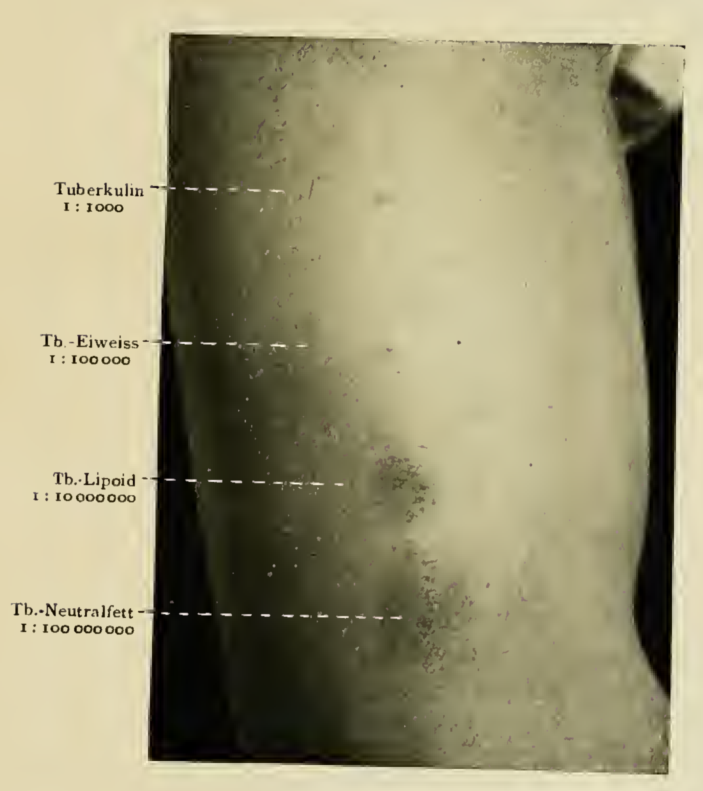
Entdeckt sind die Antilipoide von Bang & Forssmann für die theoretische Laboratoriumforschung bei der Hämolyse. Ihre Wichtigkeit für die Krankheiten fanden zuerst Much und seine Mitarbeiter. Die Antifette wurden von Much entdeckt. Darauf gründet sich die Lehre der Partialantigene.

Eigentlich gehören auch die Fette zu den Lipoiden. Denn Lipoide bezeichnet alles Gegensätzliche zum Eiweiß, was sich in Äther, Alkohol, Benzol, Chloroform löst. Bang teilt sie folgendermaßen ein:

1. Fette ohne N und P.
2. Cholesterine.
3. Cerebroside mit N, ohne P.
4. Phosphatide mit N und P.
5. Unbestimmbar.

Wir könnten also eigentlich unter Antilipoiden alle Antikörper gegen fettartige Stoffe verstehen. Da die Fette aber teilweise bestimmbar sind und weil sie sich in der Antikörperbildung anders verhalten als die unbestimmbaren Lipoide, so müssen wir die Fettantikörper besonders betrachten und bezeichnen, am besten ebenfalls als Anti-Fette, weil dadurch nichts vorweggenommen wird. Es zeigte sich, daß sich ein Antikörper gegen die Triglyzeride der niederen Fettsäuren (Tripalmitin, Tristearin, Triolein), die gewöhnlich im Körper vorkommen, nicht gewinnen läßt, dagegen sehr wohl gegen die Fette der Bakterien. Diese sind aber viel verwickelter gebaut. Sie enthalten höhere Fettsäuren von noch unbekannter Zusammensetzung. Diese sind es, die bei ihnen wie bei den Lipoiden die Führung haben.

Die Tatsache, daß nur gegen die Triglyzeride der höheren Fettsäuren Antikörper erzeugt werden, ist leicht begreiflich. Denn nur sie sind für das Blut ein Antigenreiz, während die Triglyzeride der niederen Fettsäuren lediglich einen nutritiven Reiz bedeuten. Wissen wir doch, daß die gewöhnlichen Fette schon bei der Nahrungsaufnahme unabgebaut ins Blut kommen können, ja nicht einmal ihrer Arteigenheit beraubt zu werden brauchen. Hier arbeiten dann die unspezifischen Lipasen. Ganz anders nach den Reizgesetzen der Reiz der höheren Fette. Erstens ist er ungewohnt und zweitens hochmolekulär. Er gleicht hierin



Erläuterung der Fettantikörper.

Verlag von Curt Kabitzsch, Leipzig.

also dem hochmolekulären Eiweiß und den hochmolekulären Lipoiden, die niemals unabgebaut vom Darm ins Blut gelangen, also bei parenteraler Zufuhr immer einen ungewohnten hochmolekulären Reiz darstellen.

Dazu kommt ein zweites. Das gewöhnliche Fett kann unter außergewöhnlichen aber natürlichen (nicht künstlichen) Verhältnissen als solches in den Kreislauf gelangen, ohne an Lipoid und Eiweiß gebunden zu sein. Nun werden wir aber sehen, daß gerade die Verbindung Lipoid-Eiweiß die beste Antikörperbildung auslöst. Das höhere Fett der Erreger gelangt dagegen auf natürlichem Wege niemals als solches in den Kreislauf, sondern in Verbindung mit dem Erreger, kann also allein deswegen eine ganz andere Antikörperbildung auslösen. So erklärt sich mühelos der Unterschied der gewöhnlichen Fette und der Erregerfette.

Die Lipoide sind hochmolekuläre Körper von ganz unüberblickbarer Wichtigkeit für alles biologische Geschehen. Sie fehlen in keiner Zelle und sind wahrscheinlich die vornehmlichsten Träger oder Vermittler der Reizbarkeit. Eng mit dem Eiweiß verbunden, nehmen sie gerade in den reizbarsten Organen (Nerven) schon allein an Menge einen gewaltigen Raum ein. Bei den wichtigsten Lebensvorgängen (z. B. Schwangerschaft) sind sie vermehrt und haben offenbar ein äußerst bedeutsames Amt. Auch für die Fermentwirkung sind sie wichtig. Kraft ihrer ungesättigten Fettsäuren können sie das tryptische Ferment in Blut und Zelle hemmen, während sie Gerinnung beschleunigen und für die Gerinnung überhaupt von maßgebender Bedeutung zu sein scheinen. Auch manche lebenswichtigen Vitamine sind Lipoide.

Für die Verarbeitung der Fette stehen dem Körper auch außerhalb des Darmes fettspaltende Fermente, Lipasen, zur Verfügung, die teils in den Zellen wirken, teils ins Blut abgegeben werden. Die normale Blutlipase ist vor allem gegen Neutralfette gerichtet und am besten mit Tributyrin nachweisbar (Rona & Michaelis). Wie unsere jüngsten Untersuchungen dartun, gibt es aber auch gewöhnlicherweise „Lipasen" gegen Lipoide im engeren Sinne.

Diese Lipasen sind also unabgestimmt. Bei wiederholter parenteraler Einverleibung von Lipoid-Fetten werden aber Lipasen gebildet, die abgestimmt eingestellt sind auf das zugehörige Lipoid-Fett. Wir haben dann eine abgestimmte, spezifische, Lipase. Auch hier handelt es sich natürlich nicht um unbedingte Abgestimmtheit, sondern je nach der Gemeinschaft strukturähn-

licher Bestandteile um eine engere oder weitere Reaktionsbreite. Wohl wegen der höheren, kompliziert zusammengesetzten Fettsäuren sind die Fettlipoide der Bakterien am abgestimmtesten.

Will man die spezifischen Lipasen nachweisen, so darf man sie natürlich nicht gegen einen so verhältnismäßig einfachen Körper wie Tributyrin prüfen, zumal dieser ja nur ein Neutralfett ist. Sondern man muß hier die hochzusammengesetzten Bakterienfett-Lipoide selber nehmen. Man muß also z. B. bei der Tuberkulose nicht das ursprüngliche Rona-Michaelissche Tributyrinverfahren, sondern statt des Tributyrins die Fett-Partialantigene säurefester Bakterien nehmen. Dann bekommt man (Neuberg und Reicher) ganz andere Ergebnisse. Aber auch hier darf man nicht einseitig sein und nur das Blut prüfen. Denn auch die spezifischen Lipasen werden nicht nur von Zellen in das Blut abgesondert, sondern kommen auch in den Zellen selber vor und machen diese zu Immunzellen.

Als Spender der spezifischen Lipasen kommt wiederum nicht nur eine Zellart in Betracht. Ganz gewiß sind die Lymphozyten dabei beteiligt, aber ebenso gewiß sind sie nicht die einzigen, nicht einmal der Zahl nach die wichtigsten. Das große Organ Haut hat neben andern Zellen sicher auch einen Hauptanteil an der Aufgabe.

Aber kann man diese „spezifischen Lipasen“ nicht viel sicherer durch die Immunkörperreaktionen nachweisen, wie dies Much und seine Mitarbeiter schon 1909 taten? Ohne Frage! Und zwar sowohl durch die Blut- wie durch die Zellreaktionen. Also wären diese spezifischen Lipasen gleichzusetzen den spezifischen Lipoid-Fettantikörpern? Dann wäre also ein biologischer Antikörper nichts weiter als ein spezifisches Ferment? Ich möchte beide Fragen nicht mit ja beantworten. Denn dazu ist die Wirkung der Kraftsysteme im Molekül, vollends in der Zelle zu kompliziert (s. Kap. IV). Aber ich halte es für sicher, daß die spezifischen Fermente an der Kraftäußerung, die wir abgestimmte Antikörper nennen, wesentlich beteiligt sind. Demnach müssen wir sie auch durch Reaktionen eben dieser Antikörper nachweisen können. Ich halte es deshalb auch für richtiger, daß wir nicht von spezifischen Lipasen, sondern von Anti-Lipoiden und Anti-Fetten sprechen, wenn wir den ganzen Umfang der „Antikörperwirkung“ bezeichnen wollen. Dann vermeidet man in der jetzigen Zeit der Unsicherheit eine einseitige Blickrichtung auf die Fermente, ohne

zu schaden, wenn sich später wirklich die Fermente als die alleinigen Träger der Antikörperwirkung herausstellen sollten.

Bemerkenswert sind die Feststellungen bei künstlicher Erzeugung von Anti-Fettlipoiden. Bei Normalen kann man mit reinen Neutralfetten aus Erregern keine Fettantikörper erzeugen. Dagegen gelingt es, wenn man den ganzen Erreger oder eine Mischung von Fett und Eiweiß einspritzt. Es gelingt ferner, wenn der Körper schon vorher unter der Wirkung des lebenden Erregers oder eines seiner Verwandten steht.

Mit reinen Lipoiden dagegen gelingt es, abgestimmte Lipoidantikörper zu erzeugen. Doch müssen die Lipoide möglichst rein sein. Wie wir zeigen konnten, wird durch Beimengung von Eiweißendstoffen die Antilipoidbildung gehemmt. Aber die Antilipoidbildung durch künstlich dargestellte Lipoide ist viel geringer, als wenn man sich der natürlichen Mischung bedient.

In der Natur kommen eben Lipoide sowohl wie Proteine, wie hochmolekuläre Fette nur in gegenseitiger Verbindung in den Körper. Es kann also gar nicht wundernehmen, wenn er gegen die Verbindungen sicherer reagiert als gegen die unnatürlichen Trennungen. Aber es kann als gesichert angesehen werden, daß er nicht gegen die Verbindung als Ganzes, sondern gegen die einzelnen, chemisch und chemisch-physikalisch verschiedenen Bestandteile der Verbindung besonders reagiert. Auf eine organische Eiweiß-Lipoid-Neutralfettverbindung reagiert er also so, daß er auf jeden Teilreiz besonders antwortet. Das ist uns ja ganz geläufig von der normalen Fermentwirkung des Darmes (und Blutes) her! Von einem Eiweiß-Fettgemisch werden die Eiweiße und Fette nicht durch ein gemeinsames, sondern durch besondere Fermente abgebaut! Ebenso der Vorgang außerhalb des Darmes. Das Gemisch wird abgebaut durch besondere Kräfte gegen jeden einzelnen Bestandteil des Gemisches. Diese Bestandteile sind nichts anderes als die Partialantigene. Die Partialantigenlehre hat somit Allgemeingültigkeit und Notwendigkeit, mithin Gesetzmäßigkeit.

II. Der Nachweis.

Bilden sich unter der Einwirkung blutfremder Stoffe abgestimmte Immunkräfte, so lag es auf der Hand, sich diese Ab-

gestimmtheit für die Erkennung biologisch veränderter Zustände nutzbar zu machen, also auch für die Krankheitserkennung.

Finde ich in einem kranken Körper einen abgestimmten Immunkörper, so wird dadurch der Krankheitserreger erkennbar. Die Krankheit ist hervorgerufen durch den Stoff, gegen den der betreffende Immunkörper gerichtet ist. Weisen wir in dem Blute eines Kranken Immunkräfte gegen Typhusbazilleneiweiß nach, so können wir sagen: Das betreffende Blut ist mit Typhusbazillen in Wechselspiel gekommen.

Es mußte also das Bestreben sein, nach einem einwandfreien Nachweisverfahren des Immunitätszustandes zu suchen. Dieser Nachweis kann auf die verschiedenste Art gelingen, je nach dem System, das man zur Prüfung benutzt.

Nach und nach fand man die verschiedensten Nachweisverfahren. Jedes sollte einen besonderen Antikörper ausdrücken. So kam man immer mehr ins Trennen. Es ist aber wohl ganz entschieden wertvoller nach einem einheitlichen Übersichtsstandpunkt zu streben.

Das Trennen ist leicht; das Einen ist unendlich schwer. Zu dem Einen gehört ein Geistesschwung, den man gemeiniglich Genie nennt, und der bisher immer nur bei wenigen gewesen ist. Daß dem so ist, liegt ganz gewiß an unserm mangelhaften Erkenntnisvermögen, das sich eben auf Erscheinungen stützen muß. Gar zu oft hindert uns die bunte Mannigfaltigkeit daran, einheitlich zu sehen. Aber je tiefer die Erkenntnisse, um so besser wird das erstrebenswerte Ziel auch einmal dort erreicht werden, wo die Erscheinungen einstweilen noch zu bunt sind, um ein durchgehendes Gesetz in ihnen zu erblicken. Wenn man ein riesiges ummauertes Vieleck immer nur von außen betrachtet, wird man nicht viel weiter kommen, als die Mauer der einen Vieleckseite, vor der man gerade steht, auszumessen. Ein einheitliches Gesamtbild der Anlage wird nie gewonnen werden. Dagegen gibt ein beherzter Sprung über die Mauer oder der Aufstieg auf einen höheren Ort sofort den erstrebenswerten Überblick über das Ganze.

Versuchen wir das, so müssen wir sagen: Für ein bestimmtes Antigen gibt es einen bestimmten Antikörper, für ein Eiweißantigen ein Antiprotein, für ein Lipoid ein Antilipoid usw. Dieser Antikörper aber läßt sich mit den verschiedensten Verfahren nachweisen. Ebenso bei einem Antigengemisch. Gegen ein Antigengemisch bildet sich eben ein gemischter Antikörper,

der als solcher durch verschiedene Verfahren nachweisbar ist. Es können aber auch die einzelnen Antikörper gegen die einzelnen Bestandteile des Antigengemisches, also die „Partialantikörper“ nachgewiesen werden, und zwar ebenfalls wieder jeder einzelne durch verschiedene Verfahren.

Hier wäre endlich noch einer andern Anschauung über den Antikörper Ausdruck zu geben. Wir faßten den Immunkörper gegen ein bestimmtes Antigen als einheitlich auf. Eine andere Auffassung macht für die verschiedenen Reaktionen besondere Immunkörper verantwortlich, indem sie sich vorstellt, daß beim Abbau des Antigens verschiedene Stufen entstehen und gegen jede Stufe ein besonderer Antikörper entsteht, also zuerst ein präzipitierender, dann ein komplementbindender usw. Doch kann man diese Ansicht im Versuch nicht erhärten.

Viel näher liegt die Auffassung, daß durch manches Verfahren besser das Antiprotein, durch andere besser die Antilipoide nachgewiesen werden können.

Am einfachsten ist aber diese Vorstellung: Auf ein bestimmt zusammengesetztes Reizgemisch bildet sich ein bestimmter Antikörper, der sich aus verschiedenen Partialantikörpern zusammensetzt. Je nach der Inanspruchnahme des einen oder andern Partialantikörpers oder der Kombination von Partialantikörpern erhält man die verschiedenen Reaktionen. Die einzelnen Reaktionen, die wir sichtbar machen, sind Teile einer großen allgemeinen Reaktion, die im Körper vorkommt.

Das dürfte der Wirklichkeit am nächsten kommen und die verschiedenen Anschauungen verbinden, vor allem fürs Handeln die beste Handhabe bieten. —

Für den Nachweis stehen uns einstweilen acht Verfahren zur Verfügung. Es steht nichts im Wege, jeder Erscheinungsform einen besonderen Namen zu geben, des Verständnisses halber.

Ein Beispiel: Nehmen wir an, ein Körper habe Typhusbazillen aufgenommen, so können wir in seinem Blute (Serum) die abgestimmte Immunkraft gegen Typhusbazillen nachweisen, die der Ausdruck des einmal gestörten Gleichgewichtes und des neuen Gleichgewichtszustandes ist. Das Serum des Tieres wird ein Immunserum.

Der Antikörper wirkt, wie wir sahen, durch den Zusammentritt zweier Anteile: eines hitzebeständigen, der abgestimmt (spezifisch) ist, und eines hitzeunbeständigen, der nicht

abgestimmt (aspezifisch) ist. Jenen nannten wir Ambozeptor; diesen Komplement.

1. Bringen wir das Immunserum mit einer Lösung von Typhusbazilleneiweiß oder Lipoid im Reagenzglase zusammen, so kommt es zu einer Ausflockung (Präzipitation).

2. Bringen wir es ebenso mit einer Aufschwemmung lebender oder toter Bazillen zusammen, so kommt es zu einer Zusammenballung dieser Bazillen (Agglutination).

Diese beiden Erscheinungen kommen zustande durch eine einheitliche Wirkung. Der Immunkörper wirkt ohne Komplement. Die nächsten Erscheinungsformen sind auf die Wirkungsweise von Ambozeptor und Komplement zurückzuführen.

3. Bringe ich das Immunserum mit lebenden Bazillen und Komplement zusammen, so kommt es zu einer Abtötung oder Auflösung der Bazillen (Bakteriozidie oder Bakteriolyse).

4. Bringe ich Immunserum mit Bazillen zusammen und lasse diese Mischung auf weiße Blutzellen einwirken, so beobachte ich die Aufnahme in die Leukozyten (Opsonierung).

5. Bringe ich Immunserum und Bazillen zusammen und lasse sie einwirken auf ein anderes komplementhaltiges Antikörpersystem, so erfahre ich, daß die Mischung Antikörper + Bazillen fähig ist, Komplement an sich zu ziehen, zu binden (Komplementbindung).

6. Übertrage ich das Immunserum auf einen normalen Körper und spritze diesem dann Typhusbazillen ein, oder spritze ich einem immunisierten Körper die Bazillen oder Bazillenstoffe ein, so antwortet das mit dem Immunkörper behandelte Tier auf die Bazilleneinspritzung anders als ein unbehandeltes Tier. Überempfindlichkeit. Hierbei bedienen wir uns also des Körpers und beobachten dessen veränderte Reizbarkeit.

7. Ferner kann ich nachweisen, daß die Mischung Immunserum + Bazillen ein anderes chemisch-physikalisches Verhalten zeigt, als eine Mischung von Normalserum + Bazillen. Dies gibt sich in einer Veränderung der Diffusion und Oberflächenspannung kund (Epiphanin- und Meiostagminreaktion).

8. Beobachte ich die Abbaustoffe, die beim Zusammenbringen von Immunserum und dem dazugehörigen Stoffe entstehen, so bekomme ich die Abderhaldenschen Reaktionen. Der Nachweis kann entweder durch Dialyse oder durch ein opti-

sches Verfahren geführt werden. Durch andere Verfahren versucht man die Abbaustoffe der Lipoide nachzuweisen. —

Nicht nur der abgestimmte Immunkörper läßt sich zum biologischen Krankheitsnachweis benutzen; es gibt auch eine Reihe sehr wertvoller biologischer Reaktionen, bei denen er nicht beteiligt ist. Wie diese zustande kommen, ist größtenteils ungeklärt.

Wie wir sahen, daß Krankheitserreger oder Fremdstoffe schon durch die gewöhnlichen Körperkräfte ausgeschaltet werden können, so sind auch alle die genannten Reaktionen schon mit gewöhnlichem Serum erhältlich. Zwischen Immun- und gewöhnlichem Serum bestehen somit keine Unterschiede der Art, wohl aber der Menge nach.

Gewöhnliches Serum wirkt nur als Vollserum oder sehr schwach verdünnt (1 : 10), und zwar unabgestimmt gegen alle möglichen Stoffe; Immunserum dagegen wirkt noch in sehr starken Verdünnungen (z. B. 1 : 2000), und zwar abgestimmt nur gegen den erregenden Stoff.

Mit anderen Worten: Die Abgestimmtheit (Spezifität) ist nur nachweisbar, wenn man die Mengenverhältnisse beachtet, das heißt mit Verdünnungen arbeitet. Ebenso bei den Zellen. —

Nun gibt es noch einen Unterschied bei den abgestimmten (spezifischen) Stoffen selbst. Es handelt sich dabei um ein biologisches Gesetz, das für alle Antistoffe gilt und in der Verwandtschaftsreaktion, die man auch als Gruppenreaktion bezeichnet, seinen Ausdruck findet.

Wenn ich durch Vorbehandeln mit Typhusbazillen ein hochwertiges Typhusimmunserum erzeugt habe, so finde ich beispielsweise, daß Typhusbazillen dadurch in sehr starker Serumverdünnung zusammengeballt werden (etwa 1 : 1500). Paratyphusbazillen werden aber auch noch zusammengeballt, aber nicht mehr in so starken Verdünnungen (etwa 1 : 300). Kolibazillen dagegen werden erst bei noch geringeren Verdünnungen (etwa 1 : 40) beeinflußt, während Streptokokken nur durch die nichtabgestimmten, gewöhnlicherweise vorhandenen Stoffe zusammengeballt werden.

Die Verwandtschaftsantikörper sind also auch abgestimmte, spezifische Stoffe. Sie werden erzeugt durch einen Leibesbestandteil, den der Typhusbazillus mit seinen Verwandten gemeinsam hat. Ähnliche gemeinsame Bestandteile

kann man beispielsweise auch beim Tuberkelbazillus und seinen saprophytischen Verwandten nachweisen.

Die Erklärung ergibt sich aus dem Gesetz der Partialantigene. Der Typhusbazillus besteht aus verschiedenen Partialantigenen. Einige dieser Partialantigene hat er mit seinen Verwandten gemeinsam, um so mehr, je näher die Verwandtschaft ist. Im Typhusimmunserum sind also für den Typhusbazillus sämtliche Partialimmunkörper vorhanden, für den Paratyphusbazillus aber nur einige, für Koli vielleicht nur einer. Daher der Unterschied in der Reaktion. —

Noch eins: Es hat nicht an Stimmen gefehlt, die sich scheuen, den Antikörper als Abwehrkraft anzusprechen. Seine Bedeutung für die Diagnose bliebe dadurch unbeschadet. Findet man doch, daß auch gegen harmlose Kleinwesen oder Stoffe ebenso Antikörper gebildet werden. Wie wir sahen, kann der Körper gegen jeden art- und ortfremden Stoff einen Antikörper bilden. Der Erreger-Antikörper ist nur ein Sonderfall der allgemeinen Antikörperbildung. Wenn nun auch gegen harmlose Reize Antikörper gebildet werden, so geschieht das doch schließlich auch als „Abwehrreaktion". Denn wenn der harmlose Reiz auch nicht töten oder krankmachen kann, so stört er doch und muß ausgeschaltet werden. Wir warfen die Frage schon bei der angeborenen Immunität auf. Eine Tierart ist geschützt gegen eine Erregerart und doch bildet sie bei künstlicher Zufuhr dieser Erregerart Antikörper dagegen. Hier beruht also der Schutz sicher nicht auf den nachweisbaren Antikörpern. Dies Beispiel gibt also schon mehr zu denken als das andere. Aber hier handelt es sich um künstliche Verhältnisse. Wenn das betreffende Tier bei dem betreffenden Keim auch vor Krankheit und Tod geschützt ist, so bedeutet seine künstliche parenterale Zufuhr doch einen Reiz, eine Gleichgewichtsstörung wie jeder art- und ortfremde Reiz, und will als solcher beseitigt werden.

Ist nun eine Keimart für einen andern Körper ein „Erreger", so klänge es gesucht, wenn man die Reaktionskräfte eben nur als Begleiterinnen der Abwehr ansprechen und ihnen nicht eine tätige Fähigkeit für die Beseitigung der Störung, d. h. in diesem Falle auch für die Erregerabwehr zusprechen wollte. Nur, wie gesagt, nicht einseitig das Blut betrachten!

Prognose.

Auch für die Voraussage hat man den Immunkörpernachweis verwenden wollen. Ohne Erfolg. Das ist verständlich.

1. Die abgestimmten Immunkörper (und nur solche weise ich ja nach) sind nicht die einzigen. Es gibt auch unabgestimmte, die mindestens ebenso wichtig sind.
2. Die Blutkräfte sind nicht die einzigen abgestimmten Kräfte. Die Zellimmunität ist noch wichtiger.
3. Das Wechselspiel will beachtet werden. Viel Immunkräfte sind noch kein Zeichen für den günstigen Stand des Kampfes. Viel Angriffskräfte brauchen viel Abwehrkräfte. Die Angriffskräfte kann ich aber nicht messen. Ein Mensch mit viel Antikörpern kann klinisch schlechter daran sein als einer mit wenigen, da die vielen gegen noch stärkere Angriffskräfte nicht genügen, während die wenigen bei dem andern an Zahl stärker sind als die geringen Angriffskräfte. Aus einer einmaligen Prüfung kann ich also niemals etwas sehen, es sei denn, sie weist einen völligen Mangel auf. Das ist immer ungünstig. Prüfe ich dagegen öfter und finde eine Steigerung oder Abnahme der Immunkräfte, so kann ich daraus gewisse Schlüsse ziehen.

Eine Prognose ist also nur möglich, wenn

1. die abgestimmte und die unabgestimmte Immunität gemessen werden. Wenn
2. neben der Blutimmunität die Zellimmunität gemessen wird. Und wenn
3. die Prüfung öfter vorgenommen wird. Aber auch dann muß die klinische Beobachtung damit Hand in Hand gehen.

Es ist fast trostlos, mitanzusehen, wie irgend eine auf den großen Grundzügen beruhende biologische Reaktion, die in irgend etwas abgeändert wurde, immer wieder in erster Linie als Prognostikum der wissenschaftlichen Welt unterbreitet wird. Leider sind es nicht immer nur Anfänger, die das tun. Ein klein wenig klarer in den Stoff eindringen — und viel Hin und Her mit Zeit- und Papiervergeudung könnte gespart werden.

III. Ausflockung (Präzipitation).

1. Wesen und Bedeutung.

Man kann ausflockende Immunkörper mit Pflanzen- und mit Tierstoffen erzeugen.

Mit der Ausflockung können wir das Eiweiß verschiedener Tierarten auseinanderhalten. Wenn man ein Kaninchen mit Pferdeserum vorbehandelt, so bildet es in seinem Körper Immunstoffe, die nur mit Pferdeeiweiß, aber nicht mit Affeneiweiß eine Ausflockung (Präzipitation) geben. Was auf chemischem Wege nicht gelingt, nämlich die Auseinanderhaltung verschiedenen Eiweißes, je nach der Art des Tieres, das gelingt hier in vollkommen sicherer Weise mit Hilfe eines biologischen Verfahrens. Das will etwas heißen. —

Ein mit Tierorgan, beispielsweise Leberauszug, behandeltes Tier bildet nicht nur ausflockende Kräfte gegen dieses Organ, sondern gegen alle eiweißhaltigen Bestandteile der betreffenden Tierart, wenn auch die Wirkung auf Leber in diesem Falle am stärksten ist. Eine Ausnahme macht nur die Linse. Ihr Eiweiß läßt sich durch ein Serum, das mit anderen Organen der betreffenden Tierart gewonnen wurde, nicht ausflocken; behandelt man umgekehrt ein Tier mit Linseneiweiß vor, so gibt es nur Ausflockung mit Linseneiweiß, aber nicht mit dem übrigen Körpereiweiß. Merkwürdigerweise besitzen die Linsen aller Tiere ein biologisch gleichartiges Eiweiß.

Das erklärt sich vielleicht daraus, daß die Linse blutfrei ist, und die andern Organe Blut enthalten. Wenn man vollkommen blutfreie Organe hat, so bekommt man vielleicht auch eine Organabgestimmtheit und womöglich gar keine Artabgestimmtheit. Die Artabgestimmtheit ist vielleicht nur an das Blut und seine Bestandteile geknüpft.

Man erklärt es auch anders (Obermeyer und Pick). Danach hängt die Artabgestimmtheit von einer besonderen Gruppierung ab (originäre Gruppe), während davon unabhängig eine andere Gruppierung (konstitutive Gruppe) eine besondere Abgestimmtheit besitzt. Durch Einführung von Jod-, Nitro- oder Diazogruppen kann man die Artabgestimmtheit eines Eiweißes völlig aufheben. Man bekommt mit den Eiweißverbindungen Sera, die nur mit der jeweiligen Verbindung, gleichgültig von welcher Tierart das Eiweiß dazu stammt, ausflocken. Es entsteht dann also eine neue Spezifität.

Es brauchen indessen nur scheinbar harmlose Umlagerungen ohne besondere Änderung der Struktur (Ersatz gewisser salzbildender Eiweißgruppen) vorgenommen zu werden, um die Antigennatur völlig zu verändern (Landsteiner). Die Artabgestimmtheit wird aufgehoben durch Substitution im aromatischen Eiweiß-

kern. Landsteiner fand ferner, daß die Artabgestimmtheit um so mehr abnimmt, je ausgeprägter die Struktur des Eiweißkörpers ist.

Obermeier und Pick stellten ferner fest, daß durch die Vorbehandlung mit unverändertem Eiweiß keine ausflockenden Stoffe gegen verändertes Eiweiß (beispielsweise durch Hitze) gebildet werden, daß aber umgekehrt durch erhitztes Eiweiß sowohl Stoffe gegen dieses als auch gegen unverändertes Eiweiß erzeugt werden können. Durch die Erhitzung entstehen Umlagerungen, die die Artabgestimmtheit beibehalten, aber dazu noch neue Strukturverhältnisse (Partialantigene) schaffen, die neue Partialantikörper hervorrufen können.

Das Serum eines mit Bakterien vorbehandelten oder eines erkrankten Körpers gibt mit den klar filtrierten Bouillonkulturen des betreffenden Erregers eine Ausflockung. Man kann sich auch das Bakterieneiweiß durch Auflösung oder Auslaugung der Bakterien herstellen. (Ausziehen mit Wasser, Kochsalzlösung, Dimethylamin u. a.) Die praktische Bedeutung der Reaktion für die Krankheitserkennung ist beschränkt. Für die Typhusdiagnose (Ficker) und Rotzdiagnose wird sie benutzt. Ferner für Milzbrand, Rauschbrand, Maltafieber, Fleischvergiftung, Pest. Hier werden am besten Auszüge aus Leichnamen als Antigen benützt (Ascoli). Dabei handelt es sich natürlich nicht um reine Eiweißausflockung. Empfohlen auch für Meningitis, wobei der Liquor als Antigen benutzt wird.

Die größte praktische Bedeutung hat aber die Reaktion für die Unterscheidung tierischer Eiweißverbindungen:

1. als gerichtlicher Blutnachweis,
2. als Nachweis von Nahrungsmittelverfälschungen.

Zu 1. Die Einsicht, daß das Eiweiß einer Tierart mit einem Immunserum eine abgestimmte Ausflockung gibt, hat bald nach Entdeckung der Erscheinung (Tschistowich, Bordet) zu Versuchen geführt, die Reaktion für den gerichtlichen Blutnachweis nutzbar zu machen (Uhlenhuth und fast gleichzeitig unabhängig von ihm Wassermann und Schütze).

Handelt es sich beispielsweise darum, das Blut eines Blutfleckens als Menschenblut zu erkennen, so ist das mit chemischem oder mikroskopischem Verfahren unmöglich; durch das biologische Verfahren kommt man sicher zum Ziele. Man macht sich einen Auszug aus dem Blutflecken und mischt diesen teils mit Serum, das durch Vorbehandeln mit Mencheneiweiß, teils mit

Seris, die durch Vorbehandeln mit Tiereiweiß gewonnen wurden. Tritt dann beim Zusammenbringen des Blutauszuges mit dem gegen Mencheneiweiß gerichteten Serum eine Ausflockung ein, und bleibt sie beim Zusammenbringen mit den gegen verschiedene Tiereiweiße gerichteten Seris aus, so können wir mit Sicherheit sagen, daß es sich bei dem vorliegenden Blutflecken um eine vom Menschen stammende Eiweißverbindung handelt.

Zu 2. Denselben Grundsatz verfolgt man, wenn man Nahrungsmittel auf Verfälschungen untersucht. Will man beispielsweise sehen, ob in einem Nahrungsmittel Pferdefleisch verwendet ist, so mischt man den Nahrungsmittelauszug mit einem gegen Pferdeeiweiß eingestellten Immunserum. Tritt dann, unter Berücksichtigung der richtigen Kontrollen, eine Ausflockung ein, so ist der Pferdefleischnachweis mit Sicherheit gelungen. —

Sehr wertvoll ist ferner die Reaktion für die Forschung und Vertiefung der biologischen Erkenntnis. Ein Beispiel: Bringt man artfremdes Eiweiß auf einem anderen als dem Verdauungswege in den Körper (unter die Haut, in die Vene), so bilden sich Stoffe, die das Eiweiß ausflocken. Die Bildung solcher Stoffe bleibt aus, wenn das Eiweiß verfüttert wird. Wir müssen also annehmen, daß das artfremde Eiweiß durch die Verdauungsfermente des Magen-Darmkanals seiner Arteigenheit so weit beraubt wird, so weit abgebaut wird, daß der in den Säftestrom gelangende Eiweißrest für den Körper nichts Artfremdes mehr darstellt, folglich auch nicht mehr die Bildung ausflockender Stoffe auslöst. Während der Körper sonst das Bestreben zeigt, artfremdes Eiweiß aus sich zu entfernen und nicht für den Stoffwechsel auszunützen, so ist dies Bestreben hinfällig gegenüber dem Eiweißreste, der durch die Darmfermente seiner Arteigenheit beraubt ist. Dieser nicht mehr artfremde Eiweißrest wird dann benutzt als Kern, um den im Körper der Aufbau des eigenen Eiweißes vor sich geht.

Die Arteigenheit ist gebunden an die hochmolekulären Zusammensetzungen. Erst wenn ein Eiweiß oder Lipoid oder Fett seiner Arteigenheit beraubt ist, ist es für den Körper verwertbar. Gewöhnlich kommt es nun bei der Eiweißaufnahme durch den Darm auch nicht zu einem Übergange unabgebauter Stoffe.

Diese Kenntnisse haben große Bedeutung für die Ernährung, vor allem auch für die S ä u g l i n g s e r n ä h r u n g. Es ist festgestellt, daß die Sterblichkeitsziffer unter den mit Kuhmilch aufgezogenen Kindern größer ist als unter den an der Mutterbrust

ernährten. Mit der Ausflockungsreaktion konnten aber nur in seltenen Fällen in dem Blute atrophischer, kuhmilchernährter Säuglinge abgestimmte Kräfte gegen Kuhmilcheiweiß nachgewiesen werden, welcher Nachweis für einen Übergang unveränderten Kuhmilcheiweißes in den kindlichen Kreislauf gesprochen hätte. Man erklärte sich deshalb die Überlegenheit der Muttermilch dadurch, daß durch Verabreichung der Muttermilch an die Darmverrichtungen nur geringe Ansprüche gestellt würden, da es sich um artgleiches Eiweiß handelt. Durch Verabreichung artfremder Milch würden dagegen viel größere Anforderungen gestellt, da diese erst abgebaut werden, und dann aus dem Eiweißrest erst wieder hochmolekuläres Eiweiß aufgebaut werden müsse. Das erfordere eine Mehrleistung von Arbeit, der nicht jeder kindliche Körper gewachsen sei.

Ganz gewiß ist diese Ansicht nicht von der Hand zu weisen. Aber sie allein erklärt wohl längst nicht die Überlegenheit der Muttermilch. Diese ist auf ein unendlich feines Ineinandergreifen verschiedenster Vorgänge zurückzuführen, das für uns noch größtenteils geheimnisvoll ist (s. Kapitel VI).

Einige andere Hinweise. Durch die Verrichtung der *Brustdrüse* erreicht deren Absonderung, die Milch, einen erstaunlichen Grad von Zweckmäßigkeit. Das geht aus Versuchen hervor, die Römer und ich an Tieren und Frauen machten, die mit artfremdem *antitoxin*haltigem Serum während der Schwangerschaft behandelt wurden. Wir konnten dann zeigen, daß das Antitoxin in die Milch überging, daß aber durch Ausflockung in der Milch kein artfremdes Serum nachzuweisen war. Das vorher an *fremdes* Eiweiß geknüpfte Antitoxin ist jetzt an das art*eigene* mütterliche Eiweiß gebunden. Die Milchdrüse hatte also eine Trennung des Antitoxins von dem Eiweiß vollbracht, eine Leistung, die bisher auf künstlichem Wege nicht erreicht werden konnte, trotzdem sie immer wieder erstrebt worden ist. Bei jedem Abbau von Eiweiß geht eben auch das Antitoxin zugrunde. Kein anderes Gewebe des Körpers vermag diese Trennung der antitoxischen Eigenschaft von dem artfremden Eiweiß zu bewerkstelligen. Durch die Milchdrüse wird sozusagen die antitoxische Eigenschaft von dem artfremden Eiweiß auf das arteigene Eiweiß hinübergeleitet. Dadurch kann das Antitoxin leichter aufgenommen werden und so dem Kinde zugute kommen.

Wichtig ist ferner die durch die Reaktion ermöglichte Aufdeckung von *Blutsverwandtschaft* unter verschiedenen

Tierarten. So konnte gezeigt werden, daß das Serum eines mit Mencheneiweiß vorbehandelten Kaninchens nicht nur Menschen-, sondern auch Affeneiweiß ausflockt. Ebenso wurden ähnliche Beziehungen zwischen Pferd und Esel, Hund und Fuchs aufgedeckt. (Verwandtschaftsreaktion.)

Bei den meisten Verfahren handelt es sich niemals um eine reine Eiweiß-Antieiweißreaktion, da das Antigen nicht reines Eiweiß ist. Sowohl die Immunsera werden mit Eiweißlipoidverbindungen (Serum, Extrakt, Bakterien) hergestellt, wie auch die im Versuch benutzten Extrakte sind Eiweißlipoidantigene.

Auch mit Lipoiden und Neutralfetten allein läßt sich Ausflockung erzielen (Much und Adam, Deycke und Altstaedt).

Der Niederschlag bestreitet sich größtenteils aus dem Immunserum, nicht aus dem Antigen.

2. Technik.

Das Arbeiten mit Verdünnungen fällt manchem schwer. Macht man sich alles anschaulich klar, ist alles sehr einfach. Das Zeichen : lese man auf. Also 1 : 100 = 1 auf 100. D. h. 1 ccm des zu verdünnenden Stoffes fülle ich auf auf 100, ich gebe also 99 ccm Kochsalzlösung hinzu.

Will ich davon eine Verdünnung 1 : 2500 machen, so schreibe ich, da ich in 100 ccm 1 ccm des Urstoffes habe, 100 : 2500. Also 100 ccm dieser Verdünnung werden aufgefüllt auf 2500, d. h. ich gebe zu den 100 ccm 2400 ccm Kochsalz hinzu, oder, was dasselbe ist, ich fülle 10 ccm auf auf 250 (10 + 240) oder 1 ccm auf 25 (1 + 24).

Auf diese Art kann ich mir leicht aus jeder Verdünnung eine beliebige weitere Verdünnung machen, mag sie eine noch so schwierige Zahl darstellen. Z. B.: Ich habe eine Verdünnung 1 : 130. Daraus will ich eine Verdünnung 1 : 1220 machen. Ich schreibe 130 : 1220, oder 13 : 122. Ich fülle also einfach 13 ccm dieser Verdünnung auf 122 auf (13 + 109).

1. Gewinnung des ausflockenden Serums.

Am besten eignen sich zur Behandlung Kaninchen. Das Eiweiß wird in Form von Blutserum eingespritzt. Man kann aber auch Fleischpreßsäfte nehmen. Am geeignetsten ist die Einspritzung in die Vene. Man spritzt 1—2 ccm Serum ein. Die Einspritzung wird nach je 6 Tagen wiederholt. Nach 3—4 maliger Verabreichung ist meist eine genügende Menge von Antistoffen gebildet. Man kann das Eiweiß auch in die Bauchhöhle oder unter die Haut geben, gebraucht dann aber größere Mengen.

Bei den wiederholten Einspritzungen kann einmal durch Überempfindlichkeit des Tieres der Tod erfolgen.

Die Bildung eines Immunserums geht nicht bei allen Tieren gleichmäßig vor sich. Hat man also beispielsweise einem Kaninchen 3 mal je 1 ccm Menschenserum eingespritzt, so nimmt man ihm aus der Ohrvene Blut ab und prüft es auf seine Fähigkeit, Mencheneiweiß auszuflocken. Es kommt

darauf an, möglichst hochwertige Sera zu bekommen (Antiserum, also in diesem Falle Anti-Menschenserum).

Zur Gewinnung antibakterieller Sera nimmt man besser die Bakterien selbst als deren Auszüge.

Viele Tiere enthalten Normalpräzipitine. Solche Tiere sind am besten nicht zur Gewinnung von Seris zu benutzen.

2. Auswertung des Antiserums.

Sie kann auf verschiedene Weise erfolgen. Am besten geht man von einer bestimmten Menge des Antiserums aus und mischt diese mit verschiedenen Verdünnungen des zu untersuchenden Eiweißes. In unserem Falle werde ich also je 0,1 ccm des mit Menschenserum vorbehandelten Kaninchenserums prüfen gegen verschiedene Verdünnungen von Menschenserum, von denen je 1 ccm genommen wird.

Kaninchenserum (von mit Menscheneiweiß vorbehand. Tiere)	Menschenserum 1 ccm	Ausfall der Reaktion nach ½ Stunde bei 37°
0,1 ccm	1 : 10	starke Ausflockung
0,1 „	1 : 100	„
0,1 „	1 : 1000	„
0,1 „	1 : 5000	„
0,1 „	1 : 10 000	Trübung
0,1 „	1 : 20 000	Opaleszenz
0,1 „	2 : 50 000	klar (= keine Reaktion)

Die Reaktion kann ausgeführt werden als Mischprobe, wobei die klaren Flüssigkeiten gemischt werden; oder als Schichtprobe in Präzipitationsröhrchen (3 cm lang, 3 mm Lichtung) oder als Ringprobe in Kapillaren (Pfeiler). Bei der Ringprobe bringt man je 1 ccm in die saubere Kapillare und schmilzt die Spitze zu.

Eine Hauptbedingung ist die unbedingte Klarheit der beiden Bestandteile, da wir den Ausfall schon bei eintretender Opaleszenz als positiv bezeichnen müssen. Die Verdünnungen müssen mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen werden. Ferner müssen verschiedene Kontrollen beobachtet werden. Das Antiserum darf natürlich nicht mit 1 ccm Kochsalzlösung allein eine Trübung geben. Es muß fernerhin festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen das Serum auch mit anderen Eiweißarten reagiert.

3. Der gerichtliche Blutnachweis.

Hierfür hat Uhlenhuth einige Forderungen aufgestellt, die zu beobachten wichtig ist. 0,1 ccm Antiserum soll mit Menschenserum in der Verdünnung von 1 : 1000 in 1—2 Minuten eine Trübung geben. Mit anderem als menschlichem Serum darf nach 20 Minuten in der Verdünnung 1 : 200 keine Trübung eintreten. Der zu untersuchende Blutfleck wird mit physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen. Die Lösung wird dann durch Filtration völlig klar gemacht. Sie soll etwa einer Serumverdünnung von 1 : 1000 entsprechen, was man durch die Kochprobe kontrolliert. Eine solche Serumverdünnung gibt

dabei eine schwache Trübung. Man verdünnt also die aus dem Blutfleck hergestellte Lösung so lange, bis bei der Kochprobe eine ähnliche schwache Trübung erreicht ist. 1 ccm dieser Verdünnung darf mit 0,1 ccm normalen Kaninchenserums keinerlei Ausflockung geben.

Dann wird der Hauptversuch angesetzt, zu dem zwei Röhrchen erforderlich sind.

	Antimenschenserum von Kaninchen	Blutauszug	Kochsalzlösung	Ergebnis nach 5 Minuten	Ergebnis nach 20 Minuten bei Zimmertemperatur
1.	0,1	1 ccm (ca. 1:1000)	—	Trübung	Ausflockung
2.	0,1	—	1 ccm	klar	klar

Nach diesem Ausfalle können wir also die Diagnose auf Menscheneiweiß stellen. Ob es sich dabei um Blut handelt, kann daraus nicht ersehen werden. Dazu bedient man sich chemischer Verfahren, die aber ohne das serologische Verfahren wertlos sind. Durch das chemische Verfahren wird festgestellt, daß es sich überhaupt um Blut handelt; durch das serologisehe, daß dieses Blut vom Menschen stammt.

Um die Verwandtschaftsreaktion auszuschalten, bedient man sich der kreuzweisen Immunisierung (Uhlenhuth). Ein Antimenschenserum, vom Kaninchen gewonnen, reagiert nicht nur auf Menschen, sondern, wenn auch schwächer, auf Affeneiweiß. Behandelt man dagegen Affen mit Menschenblut, so flockt das Affenserum nur Menschen-, nicht Affeneiweiß. Auch bei Huhn und Taube gelingt dies gegenseitig, aber nicht bei sehr nahe verwandten Tieren (Pferd-Esel), sowie bei Menschenrassen.

Die Sera sind vom Gesundheitsamte oder vom Sächsischen Serumwerke zu beziehen.

4. Die Prüfung auf Nahrungsmittelverfälschung

geschieht nach ähnlichen Grundsätzen. Man nimmt dazu am besten Sera, die durch Einspritzung von erhitztem Eiweiße gewonnen sind, da diese, wie erwähnt, sowohl mit erhitztem wie mit nicht erhitztem Eiweiße reagieren.

5. Das Fickersche Diagnostikum bei Typhus.

Das „Fickersche Diagnostikum" (Merk, Darmstadt) besteht aus Typhusbazilleneiweiß, das aus abgetöteten Bazillen ausgelaugt ist. Man kann die Reaktion in verschiedener Weise anstellen. Man mischt beispielsweise je 0,9 ccm des Auszuges mit 0,1 ccm einer Serumverdünnung 1:5 und mit 0,1 ccm einer solchen von 1:10. Das erste entspricht dann einem Gehalte des Serums an Stoffen von 1:50, das zweite von 1:100. Eine Kontrolle wird mit Normalserum angesetzt. Die Röhrchen kommen 2 Stunden in den Brutschrank. Im allgemeinen ist ein ausflockender Ausfall bei einer Verdünnung des Krankenserums 1:100 für Typhus beweisend.

6. Die Wärmeausflockung von Ascoli.

Dazu kann man gekochte Organauszüge und Immunserum benutzen. Kochen der zerstückelten Organe in der 5—10fachen phys. NaCl-Lösung.

Filtrieren durch Asbestfilter. Dann Schichtprobe, am besten in besonderem, käuflichem Apparat. Anwendbar bei Milzbrand, Rauschbrand, Fleischvergiftung, Rotz, Maltafieber.

7. Meningitis.

Immunserum 2—5 Tropfen, gemischt mit 50—100 Tropfen Liquor (Vincent und Bellot).

8. Pest.

Auszüge aus Rattenleichen, die schon in Fäulnis übergegangen sein können. Bis zum 68. Tage nach dem Tode noch spezifische Reaktion mit einem Pestimmunserum.

9. Rotz.

Nach Ascoli s. vorher. Als Auszug: Kulturen mit karbolhaltigem Pferdeserum abgeschwemmt, geschüttelt, filtriert durch Reichelkerze. Kurz vor dem Versuch Verdünnung dieses Auszuges mit 10facher Menge reinen Pferdeserums. Verdünnt 1:1 mit NaCl-Lösung kurz vor dem Gebrauch.

Das verdächtige Serum, unverdünnt, aktiv in je 2 Röhrchen (0,3 ccm). In ein Röhrchen Rotzextrakt zuerst 0,04 ccm langsam, dann erst die übrigen 0,26 ccm. In das andere ebenso, aber nur NaCl-Lösung mit der 10fachen Menge normalen Pferdeserums (desselben, was zur Verdünnung des Rotzauszuges benutzt wurde). Kontrollen.

Wegen aller feineren Technik, die hier zu schildern nur stören würde, verweise ich auf das Buch meines Mitarbeiters Hans Schmidt, die Technik immunbiologischer Untersuchungsverfahren, Kabitzsch. Es ist eine gute technische Ergänzung des Lehrbuches.

IV. Verklumpung (Agglutination).

1. Wesen und Bedeutung.

Dieselbe Erscheinung, die bei gelöstem Eiweiß als Ausflockung bezeichnet wird, nennt man bei zellig geformtem Eiweiße Zusammenballung, Verklumpung (Agglutination). Dem Wesen nach ist es derselbe Vorgang.

Gleich der Ausflockung tritt die Verklumpung sowohl mit tierischen wie pflanzlichen Zellen auf. Durch ein abgestimmtes Serum tritt in einer gleichmäßigen Bakterienaufschwemmung eine Ausklumpung der Zellen ein. Die zusammengeklumpten (agglutinierten) Zelleiber sinken zu Boden, indem sie Flocken bilden. Die vorher trübe Flüssigkeit wird klar. Die Zellen verlieren ihre Beweglichkeit, aber nicht ihre Lebensfähigkeit. Sie können sich sogar in dem zusammengeballten Zustande vermehren und zu verfilzten Fäden auswachsen (Pfaundlers Fadenreaktion bei Koli).

Für die Agglutination tierischer Zellen gibt es beispielsweise Sera, die rote Blutkörperchen einer bestimmten Tierart zusammenzuklumpen vermögen, ohne daß die Tiere mit den betreffenden roten Blutkörperchen vorbehandelt sind. Gewöhnliches Ziegenserum ballt beispielsweise die roten Blutkörperchen von Menschen, Kaninchen und Tauben zusammen. Wird das Serum durch Menschenblutkörperchen abgesättigt (s. später), so verliert es nicht seine zusammenballende Kraft für Tauben- und Kaninchenblut und umgekehrt.

Durch Vorbehandlung von Tieren mit fremden Blutkörperchen kann man abgestimmte, diese Blutkörperchen zusammenballende Sera erzeugen (Hämagglutinine). Behandelt man dann wieder Tiere mit solchen Seris, so bekommt man Stoffe, die deren zusammenballende Wirkung aufheben (Antihämagglutinine), eine Erscheinung, die sich bei Spaltpilzen nicht zeigen läßt.

Auffällig waren die Befunde, daß es Menschensera gibt, die Menschenblutkörperchen zusammenballen, allerdings immer nur die von andern Personen, nicht die eigenen. v. Dungern suchte mit ihr das Blut verschiedener Personen auseinanderzuhalten.

Bedeutung hat diese Eigenagglutination für die Blutüberleitung. Seit man Blutüberleitungen von Mensch zu Mensch macht, weiß man, daß manchmal während oder kurz nach der Überleitung schockartige Erscheinungen auftreten. Geht man dem nach, so findet man, daß das Serum solcher Menschen starke zusammenballende Eigenschaften gegen die überleiteten Blutkörperchen hat. Zwar hat sich, was wissenschaftlich interessant ist, zeigen lassen, daß bakterielle Fettstoffe diese Verklumpung im Reagenzglas hintanhalten können, auch manche Chemikalien, doch ist ein praktisch brauchbares Verfahren zur Vermeidung dieses Übelstandes bisher noch nicht gefunden.

Eigentümliche Unterschiede hat man je nach dem Serum und den Blutkörperchen bei verschiedenen Menschensorten gefunden, für die Moss folgende Tafel aufstellt:

Serum	I	II	III	IV
Blutzellen I	—	+	+	+
„ II	—	—	+	+
„ III	—	+	—	+
„ IV	—	—	—	—

(+ bedeutet Agglutination.)

Sollte das eine gewisse Gesetzmäßigkeit haben, so wird es in der Rassenforschung noch einmal von Wert werden können.

* *
*

Bei Erregerkrankheiten hat die Erscheinung große Bedeutung, jedenfalls als Diagnostikum, wenn man ihr auch für die Abwehr nur eine Nebenbedeutung zuschreiben muß. Allerdings urteilt man darüber nur aus künstlichen Versuchsreihen, indem man feststellt, daß die erregerfeindliche Fähigkeit eines Serums nicht Hand in Hand zu gehen braucht mit seiner verklumpenden. Aber was sagt das für die Verhältnisse im Körper!

Zusammenballende Kräfte können auch noch lange nach dem Abklingen der Ansteckung im Körper bleiben, wie das bei allen Immunkörperreaktionen der Fall ist. Sie zeigen ja nur an, daß der Körper irgendwie einmal mit dem betreffenden Erreger in Wechselspiel getreten ist.

Hier ist die Verwandtschaftsreaktion zu berücksichtigen.

Wir sahen schon, daß ein Typhusimmunserum beispielsweise Typhusbazillen bei 1 : 1 500, Paratyphusbazillen bei 1 : 300, Kolibazillen bei 1 : 40, Streptokokken nur wie ein Normalserum zusammenballen kann. Will man also dieses Serum zur Stellung einer Typhusdiagnose benutzen, so muß man es in einer Verdünnung über 1 : 300 anwenden. Man kann sich aber auch noch anders helfen, nämlich dadurch, daß man die Verwandtschaftsstoffe aus dem Serum entfernt. Das ist besonders dann nötig, wenn, wie das unter Umständen vorkommen kann, in einem Typhusimmunserum gleich viel Immunstoffe für Typhus- wie für Paratyphusbazillen vorhanden sind. Es geschieht das durch den **Castellanischen Versuch.**

Dieser gründet sich auf die Feststellung, daß die Zellart, durch die das abgestimmte Serum hervorgerufen ist, in unserem Falle also Typhusbazillen, beim Zusammenbringen mit dem Immunserum alle zusammenballenden Stoffe bindet. In unserem Falle würden also beim Zusammenbringen mit Typhusbazillen auch die gegen Paratyphus gerichteten Serumstoffe gebunden. Bringt man dagegen unser Serum mit Paratyphusbazillen zusammen, so werden nur die gegen diese gerichteten Partialstoffe gebunden (s. Technik). —

Eigenartige Feststellungen sind jüngst von Weil und Felix gemacht worden. Sie fanden, daß es zwei Arten von verklumpenden

Stoffen gibt: die einen verklumpen groß, die anderen klein. Man findet sie bei Typhus, Paratyphus A und B und bei Proteus. In den künstlich erzeugten Immunseris finden sich meist beide Arten, die offenbar durch zwei Partialantigene erzeugt werden. Es gibt aber auch Sera, die nur großflockig zusammenballen; hier war also nur ein Partialantigen wirksam. Umgekehrt kann man künstlich Sera herstellen, die nur fein verklumpen, wenn man die benutzten Erreger auf 100^0 erhitzt; dadurch wird also ein Partialantigen ausgeschaltet. Ganz dieselbe Erscheinung kann man auch, wenn man Auszüge benutzt, für die Ausflockung (Präzipitation) nachweisen.

Beim Fleckfieber findet man eine starke Zusammenballung bestimmter Proteusstämme (X 19). Diese wachsen zumeist mit einem Hauch, der sich über die ganze Agarplatte hinzieht (H-Form); sie können aber auch ohne Hauch wachsen (O-Form). Stellt man nun Immunsera mit der H-Form her, so verklumpen diese die H-Form grob, verklumpen aber auch saprophytische Stämme. Die H-Form enthält zwei Partialantigene. Stellt man dagegen mit der O-Form Immunsera her, so verklumpen diese die O-Form in kleinen Körnern, die H-Form in kleinen Flocken. Sie verhalten sich genau so wie das Fleckfieberkrankenserum. Sie enthalten nur ein Partialantigen. Das gibt wichtige Aufschlüsse:

Ein künstlich hergestelltes Immunserum gab bisher grobe Klumpen: Zu seiner Herstellung wurde die bis dahin nur allein bekannte H-Form benutzt. Das Krankenserum aber verklumpt fein. Derartige feine Klumpen kann man nun aber auch künstlich erzeugen seit Entdeckung der O-Form. Die O-Form ist offenbar die wichtige. Ihre Immunkörper stimmen mit dem Krankenserum überein. Folglich lebt der Spaltpilz im Körper als O-Form. Daran liegt es, daß er so schwer züchtbar ist.

Erwähnt sei, daß auch auf 100^0 erhitzte Erreger genau so wirken wie die O-Form. Sie verlieren also das allgemeine Partialantigen und behalten nur noch das besondere. —

Noch eine Erscheinung sei erwähnt, die sich sowohl an frischem wie an altem Immunserum beobachten läßt. Manchmal kommt es vor, daß die Immunsera in den schwachen Verdünnungen den betreffenden Stamm gar nicht beeinflussen, sondern ihn erst in den stärkeren Verdünnungen zusammenballen. Ein solcher Versuchsausfall stellt sich dann etwa so dar:

				Agglutination
1 ccm Typhusimmunserum	1 : 100	+	1 Öse Typhusbazillen	o
„	1 : 200	+	„	+
„	1 : 500	+	„	+++
„	1 : 1000	+	„	+++
„	1 : 5000	+	„	o

Es handelt sich hier also um ein deutliches Optimum, dessen Entstehung sich wahrscheinlich auf physikalisch-chemische Gesetze zurückführen läßt. Man findet die Erscheinung auch bei der Ausflockung. Erhitzt man das Serum auf 56^0, so kann man die Hemmung der starken Mengenzusammensetzungen manchmal beheben. —

Klinisch ist die Probe für die Diagnose zweifach verwertbar:

1. Man benützt einen bekannten Bakterienstamm und prüft mit ihm das Serum eines Kranken. Verklumpt das Serum den Bakterienstamm in starken Verdünnungen, so ist die Krankheit durch das betreffende Bakterium hervorgerufen (Ausnahmen siehe später).
2. Oder man benutzt ein bekanntes Immunserum und verwendet dieses zur Bestimmung einer fraglichen Bakterienart, die man aus dem Körper gezüchtet hat.

Zu 1. Der Nachweis zusammenballender Stoffe in einem Krankenserum hat besonders für die Typhus- und Fleckfieberdiagnose Bedeutung gewonnen (Widalsche und Weil-Felixsche Reaktion).

Die zusammenballenden Stoffe treten im Typhuskrankenserum meist erst 7—8 Tage nach der Ansteckung auf. Sie verschwinden aber nicht sofort nach der Heilung der Krankheit, sondern können sich noch monatelang im Blute halten. Man kann also allein aus dem Ausfalle der biologischen Probe niemals auf einen bestehenden Typhus schließen. Es muß die klinische Beobachtung mit der biologischen Hand in Hand gehen. Auch Typhusbazillenträger, die selbst klinisch vollkommen gesund sind, können die Stoffe jahrelang in ihrem Blute haben. Ebenso geben Schutzgeimpfte die Probe.

Es gibt aber auch Fälle, in denen bei bestehendem Typhus erst in der Erholung die Stoffe im Blute nachweisbar sind. Man

muß also mit der Diagnose auf Grund einer mangelnden Reaktion ebenfalls vorsichtig sein.

Bei Icterus catarrhalis soll die Reaktion vorkommen können, ohne daß Typhus vorhanden ist. —

Die Fleckfieberreaktion ist die sicherste von allen biologischen Reaktionen. Fleckfieberkranke reagieren ohne Ausnahme, und zwar in 75% bis zum vierten Krankheitstage, in 25% (schwerster und leichtester Erkrankung) gegen den sechsten und siebenten Tag. Sera von Gesunden und anderen Kranken zeigen in 10—12% Agglutination, aber nur bis 1 : 25, und unvollkommen, während Fleckfieberkranke von 1 : 200 bis 1 : 20 000 reagieren. Eine vollkommene Reaktion von 1 : 50 innerhalb acht Stunden ist immer für Fleckfieber beweisend.

Nach der Entfieberung sinkt der Antikörperwert rasch ab, kann aber noch monatelang in der Stärke von 1 : 25 bis 1 : 100 bestehen bleiben.

Ferner ist die Probe wichtig bei Dysenterie, besonders wegen der Antitoxinbehandlung (s. Ruhr). Man kann feststellen, ob die Krankheit durch den Bazillus Shiga-Kruse oder einen anderen hervorgerufen ist.

Für andere Krankheiten hat die Prüfung des Krankenserums keine klinische Bedeutung. Bei Tuberkulose hat sie sich gar nicht bewährt, da etwa 70% aller Erwachsenen die Reaktion geben. Es erklärt sich das daraus, daß in unseren Breiten fast alle Menschen einmal mit Tuberkelbazillen in Berührung kommen und sich gegen diese zu wehren haben. Auch die immunisierten Personen nehmen häufig Tuberkelbazillen auf. Diese schaden ihnen zwar nichts, aber kraft der Immunität müssen sie unschädlich gemacht werden. Ein Ausdruck dieser Unschädlichmachung sind die im Blute vorhandenen Immunkörper. Wenn indessen die Reaktion auch für eine bestehende Tuberkulose diagnostisch nicht verwertbar ist, so gab sie doch biologisch wertvolle Anzeichen für die Beurteilung der Tuberkuloseansteckung und -immunität. Davon später. —

Zu 2. Der umgekehrte Weg kann ebenfalls mit Vorteil betreten werden. Wenn man Stämme aus dem Körper eines Kranken züchtet, ist es oft nicht möglich, sie lediglich durch die bakteriologischen Verfahren zu bestimmen. Man hilft sich dann, indem man einen solchen Stamm gegen ein Immunserum prüft, das durch Einspritzung eines genau bestimmten Erregers gewonnen wurde. Gibt dann der fragliche

Stamm mit dem Immunserum eine Zusammenballung, so handelt es sich um denselben Erreger, durch den das Immunserum gewonnen wurde.

Anwendung findet dies Verfahren in allen den Fällen, wo man typhusverdächtige Kulturen aus dem Körper züchtet.

Besonders wichtig geworden aber ist es für die Cholera. Gibt es doch sehr viele Vibrionen, die im menschlichen Darme vorkommen können und die sich in Züchtungen von Choleravibrionen nicht unterscheiden lassen. Hier kann einzig die Serologie helfen. Die zusammenballende Kraft eines Choleraimmunserums ist sehr abgestimmt. Es werden nur Choleravibrionen und keine anderen Vibrionen stark verklumpt, mögen diese dem Choleravibrio in Züchtungen noch so nahe stehen. Umgekehrt werden Choleravibrionen nicht zusammengeballt von einem Serum, das mit anderen Vibrionen hergestellt ist. Die Verwandtschaftsreaktion ist also hier im Gegensatze zur Typhusgruppe nicht ausgeprägt. — Außer mit der Agglutination werden die fraglichen Cholerabazillen noch mit der Bakteriolyse sicher bestimmt. Und es ist zu betonen, daß die Diagnose Cholera nur auf Grund dieser Immunitätsreaktionen gestellt werden darf.

Auch für die Dysenterie ist diese Art der Bakterienbestimmung wichtig, vor allem wegen der Anwendung des antitoxischen Serums. Unentbehrlich ist sie für den Nachweis der Genickstarreerreger (Meningokokken). Wichtig bei Rotz und brauchbar bei Maltafieber. Wichtig auch jüngst für Pneumokokken, wie amerikanische Untersuchungen lehren. Es gibt verschiedene Typen (4) des an sich einheitlichen Pneumo-Streptokokkus, hervorgegangen aus dem Wechselspiel zwischen Körperkonstitution und Erreger. Gegen einen dieser Typen nun will man ein Immunserum gewonnen haben. Bei der reißenden Art der Krankheit ist möglichste Eile in der richtigen Erkennung nötig. Man bringt deshalb Auswurf in die Bauchhöhle einer Maus. Hier vermehren sich die Pneumokokken so schnell, daß man schon nach einigen Stunden unmittelbar mit dem Exsudat (als Bazillenaufschwemmung) gegen die den einzelnen Unterarten entsprechenden Immunsera prüfen kann.

Anhang: 1. Jede Bakterienart wird bei einem bestimmten Säuregrad, einem Optimum der Wasserstoffionenkonzentration verklumpt. Es ist ein isoelektrischer Punkt. Man muß diese Säureagglutination kennen. Koli wird durch Säure nicht agglutiniert.

2. Es können unter Umständen nicht nur verwandte, sondern auch im System ganz entfernte Arten mitverklumpt werden, Leben nichtansteckungsfähige Bakterienarten mit Krankheitserregern zusammen, so können Sera, die mit den Erregern reagieren, auch die Begleitbakterien agglutinieren (Paragglutination).

3. Durch mannigfache Reize kann die verklumpende Fähigkeit in einem Körper gesteigert werden, und zwar durch alle möglichen unabgestimmten (andere Bakterien, Albumosen, Nukleinsäure usw.). Wir erwähnten das grundsätzlich schon bei der Reiztherapie. Der unabgestimmte Reiz wirkt auch auf die eingestellten Kraftsysteme fördernd.

4. Ich weise noch besonders darauf hin, daß durch allergeringste Erregermengen hochwertige agglutinierende Sera erhalten werden können, und zwar genügt eine allerkürzeste Berührung, wie Friedberger durch Einspritzung in den Ohrknorpel und nachherige Entfernung des Ohres feststellte. Es ist das ganz besonders wichtig für die gewaltige biologische Wirksamkeit kleinster Reize.

2. Technik.

1. Die Widalsche Reaktion.

Sie wird am besten mit 18—24stündigen Agarkulturen ausgeführt. Das Krankenserum wird in verschiedenen Verdünnungen geprült (1:10, 1:50, 1:100, 1:200). Von diesen Verdünnungen nimmt man je 1 ccm und verreibt darin je 1 Öse der Typhusagarkultur. Als Kontrolle dient 1 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung. Die Röhrchen setzt man bis zu einer Stunde in den Brutschrank. Dann beobachtet man beispielsweise, daß die Typhuskochsalzaufschwemmung gleichmäßig getrübt ist, in den Serumverdünnungen bis 1:100 jedoch die Bazillen sich zusammengeballt und zu Boden gesenkt haben, so daß die überstehende Flüssigkeit klar ist. In der Serumverdünnung 1:200 ist nur eine teilweise Zusammenballung eingetreten. Man sagt dann: das Serum hat einen Gehalt 1:200.

Übersicht des Versuches		Ergebnis sofort	nach ½ St.	nach 1 St.
1 ccm Krankenserum-Verdünnung 1:10	+ 1 Öse Typhusagarkultur	+++	+++	+++
1:50	„	++	+++	+++
1:100	„	0	+++	+++
1:200	„	0	+	+
1 ccm phys. Kochsalzlösung	„	0	0	0

+++ = starke Agglutination, + = schwache Agglutination.

Die Serumverdünnungen müssen mit Kochsalzlösung vorgenommen werden. Jede Zusammenballung tritt nur bei Gegenwart von Kochsalz ein.

Man kann anstatt der Agarkulturen auch 18stünd. Bouillonkulturen nehmen.

Eine vollkommene Ausflockung bei einer Serumverdünnung 1:50 ohne hohe Verwandtschaftsreaktion mit Paratyphus ist als positive Reaktion zu bezeichnen. Die Reaktion muß aber mit bloßem Auge erkennbar sein. Nur zur schnellen Übersicht kann man sich des Mikroskopes (hängender Tropfen) bedienen. Am besten werden Stämme verwandt, deren Flockbarkeit bekannt ist.

Eine Gruber-Widalsche Reaktion ist als unvollständig zu bezeichnen, wenn nicht auch gegen Paratyphus B geprüft ist. Die unterste Grenze für die Verwandtschaftsreaktion gegen Paratyphus B liegt etwa bei einer Serumverdünnung 1:80. Findet sich in diesen Grenzen für beide Bakterien Zusammenballung, so muß das Serum höher geprüft werden. Reagiert das Serum gegen Typhus viel höher als gegen Paratyphus, so handelt es sich um Typhus; reagiert es gleich hoch, muß an eine Mischansteckung gedacht werden. Will man ganz sicher gehen, so kann man sich in solchem Falle durch den Castellanischen Versuch Gewißheit verschaffen.

2. Der Castellanische Versuch

wird in der Weise angestellt, daß man beispielsweise von einem Typhusimmunserum eine Probe mit Typhusbazillen, eine andere mit Paratyphusbazillen beschickt. Die Mischungen läßt man 2—4 Stunden bei 37°. Dann schleudert man die Bakterien aus und setzt zu dem Serum von neuem Bakterien zu. Dann findet man, daß in der ersten Reihe alle zusammenballenden Stoffe an die Typhusbazillen gebunden sind. Das Serum ist sowohl gegen Typhus- wie Paratyphusbazillen unwirksam. Anders bei der zweiten Reihe. Hier sind durch die Paratyphusbazillen nur die Verwandtschaftsstoffe gebunden. Das Serum ist also unwirksam gegen Paratyphusbazillen, dagegen wirksam gegen Typhusbazillen.

Derart kann man auch bei anderen Immunkörperreaktionen vorgehen, (Ausflockung und Bakterienabtötung), und man kann zweierlei damit erreichen. Erstens kann man die störenden Verwandtschaftsstoffe aus einem Serum, dessen Entstehung man kennt, entfernen. Und zweitens kann man aus einem Serum, dessen Entstehung man nicht kennt, die Diagnose stellen, welcher Erreger die Reaktionsstoffe hervorgebracht hat. Im zweiten Falle schützt man sich vor der fälschlichen Annahme einer Mischansteckung. — —

Im Grunde genommen ist es für den Kliniker ja ziemlich gleichgültig, ob es sich um Typhus oder Paratyphus handelt. Unsere Therapie ist einstweilen für beide Krankheiten gleich. Gerade hieran sieht man, daß diese genaue Unterscheidung erst einen wirklich ausgezeichneten klinischen Wert beanspruchen wird, wenn wir teils gegen Typhus, teils gegen Paratyphus abgestimmte Heilmittel in der Hand haben. —

3. Die Fleckfieberreaktion von Weil und Felix nach der Vorschrift der Entdecker.

„Der Rasen einer vollbewachsenen, 1—3 Tage alten Schrägagarkultur von X 19 in einem Röhrchen von etwa 15 cm Länge und 1,6 cm Durch-

messer wird mit etwa 1,5—2 ccm NaCl-Lösung abgespült. Von dieser durch bloßes Schütteln außerordentlich leicht herstellbaren Emulsion gibt man zu jedem Röhrchen, das die Serumverdünnung von 1:25 angefangen in 1 ccm Gesamtflüssigkeit enthält, einen Tropfen der Proteusaufschwemmung. Man setzt zunächst die Verdünnungen 1:25, 1:50 und 1:100 an und titriert erst dann höher (1:200, 1:500, 1:1000 usw.), wenn diese Proben stark positiv ausfallen. Die positive Reaktion ist oft nach 20—30 Minuten Brutschrankaufenthalt deutlich erkennbar; das Endresultat wird nach etwa 8 Stunden abgelesen. Soll der genaue Endtiter der Agglutination festgestellt werden, so erfolgt die Ablesung nach etwa 14 Stunden. Die Agglutination ist anfangs feinflockig, insbesondere in den Verdünnungen nahe der Titergrenze. Deswegen ist die Beobachtung mit einer Lupe (im Halbschatten eines Fingers der linken Hand, indem man das umgekehrte Okular des Mikroskops an die Eprouvettenwand anlegt) zu empfehlen.

Als Kontrolle dient ein Röhrchen mit einem Tropfen der Emulsion in 1 ccm NaCl-Lösung.

Der Proteusstamm X 19 ist weiterzuzüchten im gewöhnlichen Schrägagarröhrchen von neutraler Reaktion. Der Agar muß mit Bouillon aus frischem Fleisch bereitet werden.

Etwaige Verunreinigungen behebt man dadurch, daß man die Kultur auf Agar- oder Drygalskiplatten bringt. Nach 24—48 Stunden kann man vom Rande des Hauches abimpfen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die ersten Generationen auf Schrägagar, die von Drygalskiplatten stammen, eine geringere Verklebbarkeit aufweisen; erst in der vierten bis sechsten Generation tritt die leichte Ausflockung wieder ein. Bei Überimpfung von Agarplatten auf Schrägagarröhrchen entfällt jedoch diese Herabsetzung der Agglutinabilität. Es ist darum angezeigt, stets einige Schrägagarröhrchen des sicher reinen Stammes vorrätig zu halten, damit im Falle einer Verunreinigung von diesem abgeimpft werden kann; denn in eingeschmolzenen Eprouvetten bleibt der Stamm ein Jahr, in gewöhnlichen Schrägagarröhrchen vier Monate am Leben und ist nach dieser Zeit leicht überimpfbar. Schwankungen der Agglutinabilität, insbesondere Verringerung derselben, sind nur darauf zurückzüführen, daß die Emulsionen von nicht neutralem Agar stammen. Bei steter Fortzüchtung auf neutralem Agar ändert sich die Agglutinabilität nicht.

Die Reaktion ist nur mit lebenden Bakterien anzustellen. Von dem Gebrauch der von mehreren Autoren empfohlenen Diagnostika ist vorläufig entschieden abzuraten.

Nur das von Bien und Sonntag durch Behandlung von X 19 mit Alkohol hergestellte Diagnostikum ist zu empfehlen."

4. Die Bestimmung eines fraglichen Bakterienstammes.

Dazu hat man vor allem Immunsera nötig. Diese gewinnt man durch Einspritzen von Kulturaufschwemmungen. Die Kultur wird in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, bei 60° oder durch 0,5% Karbolsäure abgetötet und dann in steigenden Mengen alle 5—6 Tage Kaninchen intravenös eingespritzt. Man bekommt auch die Immunsera aus dem Institute für Infektionskrankheiten in Berlin, aus dem Gesundheitsamte und den Privatserumwerken.

Von diesen Seris macht man sich mit Kochsalzlösung Verdünnungen 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000, 1:2000, von denen man je 1 ccm in ein Reagenzglas gibt, worin man dann eine Öse der zu prüfenden Agarkultur verreibt.

Folgende Kontrollen sind nötig (wir wollen annehmen, daß wir auf Cholera prüfen wollen): 1. mit der verdächtigen Kultur und Kochsalzlösung, 2. mit derselben Kultur und Normalserum. Doch braucht man hier nur bis zur Verdünnung 1:100 zu prüfen. 3. Mit einem sicheren Cholerastamme (Laboratoriumskultur) und dem Immunserum.

Bei Typhus muß eine Kontrolle nicht nur mit einem Laboratoriumstyphusstamme, sondern auch mit einem bekannten Paratyphusstamme gemacht werden. Die Verhältnisse bei Typhus liegen etwas schwieriger als bei Cholera. Denn manche frisch aus dem Menschen gezüchteten Typhus- (und Paratyphus-) Stämme lassen sich nur schlecht zusammenballen. Sie haben sich offenbar gegen die Immunkörper schützen lernen. Selbst durch ein sehr hochwertiges Immunserum wird oft ein frisch gezüchteter Stamm nicht zusammengeballt. — Um aus solchen Befunden keine falschen Schlüsse zu ziehen, ist es nötig, bei derartigen Fällen längere Zeit zu beobachten, und zwar bis zu 24 Stunden. Die Röhrchen müssen dann bei Zimmertemperatur gehalten werden, um ein Auswachsen zu verhüten. —

Für die Probe mit Tuberkelbazillen bedient man sich am besten der gleichmäßig gezüchteten Arloingschen Bouillonkulturen. (Die Gleichmäßigkeit wird durch Schütteln erreicht.) Die Reaktionen fallen beim Menschen meist nur in sehr schwachen Serumverdünnungen positiv aus (etwa 1:5 und 1:10) und sprechen, wie erwähnt, nur für eine Berührung, nicht für eine bestehende Krankheit.

Bei Meningokokken findet man meist nur Serumwerte bis 1:50.

Bei Rotz tötet man eine Kultur bei 60° ab und verreibt sie mit 2 ccm Karbol-NaCl-Lösung. Dann auffüllen auf 50 ccm, filtrieren durch Papier, jedes Glas 3 ccm.

5. Säureagglutination.

6 Flüssigkeiten, die in 100 ccm je 5 ccm n-NaOH enthalten, außerdem abgestuft 7,5—10—15—25—35 ccm n-Essigsäure. Je 1 ccm dieser Flüssigkeiten versetzen mit 3 ccm Bakterienaufschwemmung und Aqua dest. (24 st. Agarkultur, Kondenswasser vorher entfernen). 1 St. bei 37°, dann Zimmertemperatur.

Typhusoptimum: bei 15—25 ccm, Paratyphus bei 45—85 ccm n-Essigsäurezusatz.

V. Abtötung und Auflösung.

A. Bakteriozidie, Bakteriolyse.

1. Wesen und Bedeutung.

Die Abtötung der Erreger durch abgestimmte Stoffe ist häufig von einer Art Auflösung begleitet. Eine solche erkennbare Auflösung ist aber zur Abtötung der Erreger nicht

notwendig. Ja, im Reagenzglase können wir eine Auflösung durch Immunkörper überhaupt nicht sichtbar machen, sondern lediglich eine Abtötung nachweisen. Um eine Auflösung zu sehen, muß man das Immunserum zusammen mit den zugehörigen Erregern in den Tierkörper bringen (Bauchhöhle). Es ist also höchst wahrscheinlich, daß das Serum an sich gar keine eigentlich auflösenden Stoffe besitzt, sondern daß erst ein Bestandteil des lebenden Körpers dazukommen muß, um eine Auflösung herbeizuführen. Überhaupt muß darauf hingewiesen werden, daß die Bakterien einer vollkommenen Auflösung eine fast unbegrenzte Widerstandskraft entgegensetzen. Es gibt kein chemisches Mittel, das unter Schonung der reaktiven Eigenschaften Bakterien völlig aufzulösen vermöchte. Immer bleibt noch ein Rest übrig, aus der der Bau des Spaltpilzleibes erkenntlich ist.

Aus diesem Grunde ist eben die Entdeckung d'Herelles so wichtig (s. S. 102). Denn da haben wir ja ein biologisches Mittel, das im Körperwechselspiel entstanden, in kleinsten Mengen einer Darmparasitenkultur zugesetzt, diese kurzerhand völlig auflöst. Ein Ergebnis, das durch kein einziges „lytisches" Immunserum nur im entferntesten jemals zu erreichen ist.

Für die Abtötung ist sozusagen nur eine Auslaugung des Leibesinnern, oder vielleicht auch das nicht einmal nötig. Veränderungen der Oberflächenspannung genügen. Die reine Abtötungswirkung des Serums wird durch den Plattenversuch (s. Technik) erhärtet, doch ist dabei zu bemerken, daß sie nur in sehr engen Grenzen nachweisbar ist. Nimmt man eine nur etwas zu große Erregermenge, ist sie nicht mehr erkennbar. Welch gewaltiger Unterschied vom d'Herellschen Phänomen, wo ganze Bakterienrasen aufgelöst werden.

Gewaltig ist auch der Unterschied von der auflösenden Fähigkeit des Körpers. Bringt man z. B. nichtansteckende Keime im Glase mit Menschenblut zusammen, so erfolgt Abtötung (ohne Lyse) in engen Grenzen, vielleicht daß 1 ccm Blut 2—10 000 Keime bewältigen kann. Ganz anders, wenn man dieselben Keime konzentriert in die Haut bringt (als Quaddel). Dann werden milliardenmal mehr Keime spielend bewältigt und zwar völlig aufgelöst.

Die Wirkung ist, wie erwähnt, an das Vorhandensein von Komplement geknüpft.

Nur wenn beide Teile, Ambozeptor und Komplement, beisammen sind, vermag der Immunkörper abtötend zu wirken. In

einem frisch abgenommenen Serum sind beide Anteile vorhanden. Bei längerem Stehen jedoch geht, wie man sich ausdrückt, das Komplement verloren. Das Serum verliert seine abtötende Fähigkeit. Ebenso schädigt Erhitzen auf 56⁰. Ein solches, der Komplementwirkung beraubtes Immunserum, das wir als inaktives oder inaktiviertes bezeichnen, kann aber jederzeit wieder brauchbar gemacht, also reaktiviert werden, wenn man ihm etwas frisches Serum irgend eines beliebigen, nicht-vorbehandelten Tieres zusetzt. Diese Menge des frischen Serums allein übt keine abtötende Wirkung aus. Sie enthält lediglich das für die gemeinsame Verrichtung nötige Komplement. Das Komplement ist also etwas Unabgestimmtes, während der Ambozeptor abgestimmt ist. —

Wie wirkt nun das Komplement? Nach der Ansicht der meisten Forscher kommt dem Komplement die Hauptrolle bei der Immunkörperwirkung zu. Es soll sozusagen verdauende Eigenschaften besitzen, die es aber nur dann entfalten kann, wenn die Erreger durch den Ambozeptor vorbereitet sind (Bordet), oder wenn der Ambozeptor die Wirksamkeit vermittelt (Ehrlich).

Anders hat man die Frage vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus betrachtet (Traube). Das Unwirksamwerden eines Serums durch Erhitzung auf 55⁰ beruht vielleicht darauf, daß durch die Erhitzung die Oberflächenspannung des Serums erniedrigt wird. Wenn zu solchem erhitzten, unwirksamen Serum frisches Serum hinzugefügt wird, so wird der Grad der früheren Oberflächenspannung wieder hergestellt. Bei der Erhitzung entstehen Stoffe von geringem Haftdruck. Diese müssen sich an der Oberfläche der aufzulösenden Blutkörperchen oder Bakterien anhäufen. Dadurch tritt eine Verdickung von deren Hülle ein. Und ein Ambozeptor kann nun auf die verdickte Hülle nicht mehr wirken. Durch Hinzufügung von frischem Serum werden die Hüllstoffe wieder beseitigt: dann kann der Ambozeptor wirken. — Danach würde die Ambozeptorwirkung die allein wirkende Grundursache sein, was mit der Abgestimmtheit (Spezifität) der Ambozeptoren sehr gut im Einklange steht. Das Wirksammachen eines unwirksamen Ambozeptors durch Hinzufügung von frischem Komplement würde damit nichts weiter bedeuten als das Hinwegnehmen von Hemmungskörpern, die sich beim Erhitzen auf 56⁰ oder beim Stehenlassen gebildet haben. (S. auch später.)

Auch das Komplement läßt sich wieder in zwei Teilkräfte spalten, die nur verbunden wirksam sind. Die eine enthält vor

allem Albumin und Pseudoglobulin (Endstück), die andere Euglobuline (Mittelstück). Man kann sie durch Dialyse (24 St. gegen fließendes Wasser) trennen (Ferrata). Dann fällt das „Mittelstück" durch Salzverarmung aus. Oder man gibt $\frac{n}{250}$ HCl dazu (8,2 ccm auf 1 ccm Serum), läßt eine Stunde stehen und zentrifugiert. Niederschlag = Mittelstück (Sachs u. Altmann).

Es muß hier aber nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß bei der wirklichen Lyse im Körper ganz gewiß Antilipoide beteiligt sind, ja vielleicht die führende Rolle spielen. Sie sind es, die vor allem die Bakterienoberfläche verändern. Der lytische Antikörper ist vor allem ein Antilipoid. —

Es läßt sich nun allerdings im Pfeifferschen Versuche die Überlegenheit eines Immunserums über ein Normalserum deutlich zeigen. Dennoch aber ist der Schluß, es handle sich lediglich um eine Serumwirkung, nicht gerechtfertigt. Um so weniger, wenn man die starke Zellbeteiligung der Bauchhöhle betrachtet und bedenkt, daß die Zellen der serösen Häute starke Bildner der Abwehrkräfte sein können.

Übrigens fand man auch schon früher, daß alle möglichen Zellen des Körpers bakterizide Kräfte enthalten können (Heim), ja man konnte sie sogar durch fermentative Einwirkung anaerober Bakterien frei machen. Man zog aber daraus falsche Schlüsse und wollte immer nur örtliche Immunität sehen, sprach sogar nur von örtlicher Widerstandskraft der Gewebe (Wassermann), was völlig verfehlt ist. Diese örtliche Immunität sollte mit der Serumimmunität nicht gleichzustellen sein.

Wir wissen vielmehr, daß beides eng zusammenhängt. Die Serumimmunität ist ohne Zellimmunität gar nicht möglich. Pfeiffer faßte deshalb im Grunde ganz richtig die Serumbakterizidine als Sekrete der Zellen auf. Schon früher erörterten wir, wie durch den Fremdreiz die Zellen zur Erzeugung und Abgabe von abgestimmten Gegenkräften gereizt werden (s. Reizgesetze). Alle Zellen sind dazu fähig, einige, wie wir sahen, besonders stark. Je mehr Zellen mit dem Reiz in Wechselspiel treten, um so ausgiebiger die Bildung der abgestimmten Kräfte. Daher Vorteil der Einspritzung in die Vene! Diese Einspritzungsart ist auch deshalb vorteilhafter als andere, weil der Reiz auf möglichst viel Zellen verteilt und daher für die einzelne nur gering wird, also um so besser die Lebenstätigkeit anregt. So genügen denn unendlich kleine Mengen, weit unter $^1/_{1\,000\,000}$ g Bazillen, um Antikörper-

bildung von der Vene aus auszulösen. (Vgl. Agglutininbildung und unter abgestimmter Reiztherapie.)

Wenn von der Unterhaut aus größere Mengen nötig sind, so liegt das daran, daß die Erreger hier örtlich begrenzt ausgeschaltet werden. Erst wenn die Reize weiterdringen, beteiligt sich der ganze Körper an der Abwehr und bildet ein hochwertiges Serum. Diese hochwertigen Sera sind ja aber Kunsterzeugnisse, um auch andere Tiere zu schützen. Für sich allein schützt sich das geimpfte Tier auch von der Unterhaut aus, und zwar auch mit geringen Mengen Impfstoff, und dieser Schutz bleibt keineswegs örtlich, sondern erstreckt sich über den ganzen Körper. —

Die Bakteriolyse (Bakteriozidie) ist für die Klinik in zwei Formen brauchbar gemacht. Es sind das:

1. der Pfeiffersche Versuch,
2. das Plattenverfahren.

Zu 1. Beim Pfeifferschen Versuche beobachtet man die Vorgänge, die sich in der Bauchhöhle von teils immunisierten, teils nichtimmunisierten Meerschweinchen abspielen, wenn man Bakterien in sie hineinbringt. Man sieht dann, daß sich in der Bauchhöhle des nichtimmunisierten Tieres die Bakterien ins Unzählige vermehren; beim immunisierten Tiere dagegen kommt es zu einem schnell einsetzenden Zerfalle der Bakterien: Teils quellen sie auf, teils zerfallen sie in Körnchen (Granula) und sind schon nach kurzer Zeit überhaupt nicht mehr sichtbar.

Man kann den Vorgang aber nicht nur am aktiv immunisierten, sondern auch am passiv immunisierten Tiere verfolgen. Zu dem Zwecke mischt man die Bakterien teils mit Normalserum, teils mit Immunserum und spritzt die Mischungen normalen Tieren ein. Bei dem Tiere, das die Mischung Immunserum + Bakterien bekommen hat, sieht man starke Auflösung; bei dem anderen nicht.

Praktisch verwendet werden kann dieser Versuch sowohl zur Feststellung eines Immunserums wie zur Bestimmung eines Erregers. Im ersten Falle prüft man das fragliche Serum gegen einen bekannten Bazillenstamm; im zweiten Falle prüft man einen fraglichen Bazillus gegen ein bekanntes Immunserum. Praktisch wichtig ist vor allem die zweite Art zur Bestimmung choleraverdächtiger Kulturen. Die Agglutination wird durch diese Probe ergänzt.

Mit dem Pfeifferschen Versuche kann man die Immunkörper eines Serums auch der Menge nach bestimmen.

Übrigens findet die zweifelnde Beurteilung des Pfeifferschen Versuches auch darin seine Stütze, daß der bakterizide Plattenversuch nicht immer Hand in Hand geht mit dem Tierversuch.

Sehr auffallend ist, daß nicht nur im Glasversuche eine bestimmte Menge von Ambozeptor und Komplement für eine bestimmte Bakterienmenge nötig ist, sondern auch Ambozeptor und Komplement müssen, wenigstens im künstlichen Tierversuch in einem gewissen Verhältnis zueinander stehen (Neisser und Wechsberg). Wenn man Tiere mit denselben Komplement- und Bakterienmengen, aber mit abgestuften Ambozeptormengen einspritzt, so werden bei den hohen Ambozeptormengen die Bakterien nicht mehr abgetötet, sondern fangen an, sich zu vermehren. Das spricht sehr für eine Auffassung nach dem Reizgesetz.

Zu 2. Bei dem Plattenverfahren werden Bakterien und komplementhaltiges Immunserum gemischt, und wird beobachtet, ob eine Abtötung der Bakterien eintritt. Es werden die Keime vor und nach der Serumeinwirkung gezählt. Praktisch ist dies Verfahren wenig benutzt worden, weil es umständlich ist; wissenschaftlich dagegen bietet es viel Anregung.

2. Technik.

1. Der Pfeiffersche Versuch zur Bestimmung eines choleraverdächtigen Stammes.

Das nötige Immunserum wird durch Vorbehandeln der Tiere mit abgetöteten Choleravibrionen gewonnen. Es soll so stark sein, daß 0,0002 ccm Serum eine Öse 18stündiger Cholerakultur in der Meerschweinchenbauchhöhle in 1 Stunde auflöst.

Will man einen fraglichen Vibrionenstamm bestimmen, so braucht man dazu 4 Tiere.

Tier 1 bekommt eine Öse der verdächtigen Kultur in 1 ccm Bouillon + 0,001 ccm Choleraimmunserum = 5fache Schutzmenge.

Tier 2 bekommt statt 0,001 ccm Choleraimmunserum 0,002 ccm = 10 fache Schutzmenge.

Tier 3 bekommt zur Kontrolle 1 Öse Kultur gemischt mit Normalserum, und zwar zehnmal so viel als Tier 1, also 0,01 ccm.

Tier 4 dient zur Kontrolle der Virulenz des Stammes. Es bekommt $^1/_{10}$ Öse der Kultur in 1 ccm Bouillon.

Die Kontrolle der Virulenz ist wichtig für alle derartigen Versuche. Die Virulenz prüft man in der Weise, wie wir das in Abschnitt IX S. 125 kennen lernten. Man kann dabei mit Ösen und Verdünnungen von Ösen rechnen. Hat man festgestellt, in welcher Mindestmenge der Erreger tödlich

wirkt, nimmt man zur Anstellung des Pfeifferschen Versuches die zehnfache Menge. In manchen Fällen muß die Virulenz durch Tierübertragung gesteigert werden[1]). Am geeignetsten erweisen sich für Typhus- und Cholerauntersuchungen solche Stämme, von denen etwa $^1/_{10}$ Öse Meerschweinchen in 24 Stunden tötet.

Sind die Tiere eingespritzt, dann nimmt man ihnen mit fein ausgezogenen Kapillarpipetten sofort, nach 10, 20, 30, 60 Minuten Exsudat aus der Bauchhöhle ab und beobachtet dieses im hängenden Tropfen oder Dunkelfeld.

Handelt es sich um eine Cholerakultur, so sieht man in unserem Falle etwa folgendes:

Tier 1. Nach 10 Minuten viel Körner, daneben noch Stäbchen, die aber schon unbeweglich sind; nach 1 Stunde keine Stäbchen und keine Körner mehr: Tier bleibt leben.

Tier 2. Nach 10 Minuten ähnlich wie Tier 1, aber schon nach 30 Minuten kaum noch Körner nachzuweisen: Tier bleibt leben.

Tier 3. Nach 10 Minuten viel Körner, aber daneben viel bewegliche Stäbchen; nach 1 Stunde keine Körner, unzählige Stäbchen: Tier stirbt.

Tier 4. Nach 10 Minuten sehr vereinzelte Körner, viel Stäbchen; nach 1 Stunde unzählige Stäbchen: Tier stirbt.

Auch das Normalserum wirkt also anfänglich auf die Stäbchen. Die Wirkung ist aber bald erschöpft.

Da die Agglutination genügend Aufklärung gibt, sollte dieses grausame Verfahren abgeschafft werden.

2. Die Wertbestimmung eines Serums

erfolgt nach denselben Grundsätzen, wie sie in dem eben geschilderten Versuche dargelegt sind. Nur werden hier die mit einer Öse Kultur zu mischenden Serummengen abgestuft. Findet man beispielsweise, daß das Tier, was 0,0002 ccm Serum bekommt, noch starke Bakterienauflösung zeigt und am Leben bleibt, daß dagegen das Tier, was 0,00005 ccm Serum bekommt, stirbt, so liegt der Wert des Serums zwischen 0,0002 und 0,00005 ccm.

Auf diese Weise kann man nicht nur künstlich erzeugte Immunsera auswerten, sondern auch den Wert in einem Krankenserum feststellen. Gilt aber nur für die zur Prüfung benutzte Tierart!

3. Das Plattenverfahren.

Hierbei arbeitet man wieder mit starken Serumverdünnungen. Zuerst wird das zu untersuchende Serum seines Komplementgehaltes durch Erhitzung auf 56° beraubt. Dann bringt man verschiedene Serumverdünnungen in Reagenzgläser, gibt zu je 1 ccm etwa 0,1 ccm einer 10000fach verdünnten Bouillonkultur und fügt endlich das nötige Komplement in Gestalt von 0,05 ccm frischen Kaninchenserums hinzu. Die Röhrchen kommen in den Brutschrank. Nach beliebiger Zeit, etwa nach 1, 3 und 6 Stunden, wird eine bestimmte Menge zu Agarplatten verarbeitet. Auf den Agarplatten kann man nach 24 Stunden die Zahl der in der eingesäten Menge vorhandenen Keime feststellen.

---

[1]) Eine Virulenzsteigerung erreicht man dadurch, daß man wiederholt aus der Bauchhöhle von Tier zu Tier überimpft.

Als Kontrolle bedarf man: ein Röhrchen, das nur Komplement und Kultur enthält; eins, das Immunserum in der am stärksten gebrauchten Mengenzusammensetzung, aber ohne Komplement enthält; eins, das nur Kultur enthält und sofort nach dem Ansetzen des Versuches gegossen wird, um die Zahl der eingesäten Keime festzustellen.

Gleichzeitig wird ein Normalserum in derselben Weise geprüft wie ein Immunserum.

Man findet dann beispielsweise, daß das Normalserum noch in der Verdünnung 1:200 abtötet, in der Verdünnung 1:1000 aber nicht mehr. Das Immunserum dagegen tötet noch in der Verdünnung 1:100000 ab.

Nun beobachtet man öfter bei derartigen Versuchen, daß im Gegensatze zum Normalserum ein Immunserum in den starken Mengenzusammensetzungen wenig abtötet, vielmehr seine Wirkung erst bei fortschreitenden Verdünnungen entfaltet, um allmählich zu einer Grenze zu kommen.

Wir beobachten also auch hier manchmal ein Optimum.

Ein Versuchsverzeichnis möge das erläutern:

0,1 ccm Typhusbouillonkultur	+ 1 ccm Immunserum		+ Komplement	Keimzahl nach 5 St.
$^1/_{10000}$		1 : 100		25000
„ „	„ „	1 : 500	„	25000
„ „	„ „	1 : 2000	„	1000
„ „	„ „	1 : 5000	„	50
„ „	„ „	1 : 10000	„	0
„ „	„ „	1 : 50000	„	100
„ „	„ „	1 : 100000	„	15000
„ „ (Kontrolle)		—	„	unzählig

B. Blutlösung, Hämolyse.

Auch durch Einspritzung roter Blutzellen kann man Immunkörper erzeugen, die fähig sind, diese roten Blutkörperchen im Reagenzglase aufzulösen. Man spricht dann von einer Hämolyse.

Müssen wir schon bei der Bakteriolyse vor allem das Spiel von Antilipoiden annehmen, so ist die abgestimmte Hämolyse sicher eine Lipoid-Antilipoidreaktion, bei der spezifische Lipasen ausschlaggebend an der Handlung beteiligt sind. Das ist durch Bergel, Landsteiner, Neuberg und Reicher einwandfrei nachgewiesen, nachdem Bang und Forßman gezeigt hatten, daß eiweißfreie Ätherauszüge aus roten Blutzellen, also Lipoide, genau dieselben abgestimmten hämolytischen Antikörper erzeugen können wie die roten Blutzellen selbst. Es ist das ein Grundversuch der Biologie.

Streng genommen ist der Ausdruck „Lyse“ nicht richtig; denn es kommt zu keiner eigentlichen „Auflösung“ der Zellen. Es ist wohl ein chemisch-physikalischer Vorgang, bestehend in Änderungen des osmotischen Gleichgewichts. Der Antikörper (Ambozeptor) wirkt auf das Stroma, nicht auf das Hämoglobin. Dadurch wird die normale chemisch-physikalische Beschaffenheit des Stromas verändert, vor allem durch die Einwirkung der Antilipoide auf die Lipoide des Stromas (Abspaltung einer Fettsäure aus dem Stromalipoid). Dadurch wird das osmotische Gleichgewicht zwischen Blutkörpercheninhalt und umgebender Flüssigkeit gestört. Und diese Störung des osmotischen Gleichgewichtes macht sich geltend in einem Austritte des Blutfarbstoffes (Baumgarten).

Die Hämolyse ist viel leichter erkennbar als die Bakteriolyse. Denn durch den Austritt des Hämoglobins in die umgebende Flüssigkeit kommt es zu einer schönen durchsichtig roten Färbung dieser Flüssigkeit. Die Erscheinung läßt sich also schon mit bloßem Auge erkennen.

Wegen der großen, grundsätzlichen wissenschaftlichen Bedeutung will ich hier kurz auf die Art der beiden aufeinander wirkenden Kräfte eingehen. Schon Bang und Forßman zeigten, daß zwei verschiedene Stoffe in den Ätherauszug roter Blutzellen übergehen. Der eine ist azetonunlöslich und nicht näher zu bestimmen. Er ist lipoidartig, obwohl er in Wasser löslich ist. Er ist es, der das Hämolysin zu erzeugen vermag. Nicht der andere, der azetonlöslich und ebenfalls ein Lipoid ist. Umgekehrt vermag nur der zweite im Bindungsversuche die Antikörper zu binden, oder besser gesagt, die abgestimmte Wirkung des Antikörpers zu hemmen. Auch die Erzeugung des Hämolysins durch den azetonunlöslichen Teil kann der zweite Teil durchkreuzen und nichtig machen. Also wieder zwei sich durchkreuzende Partialantigene.

Nun sagten wir schon früher, daß alle abgestimmten Antikörper eine engere oder weitere Reaktionsbreite haben, je nachdem ihre Erzeuger eine größere oder geringere Menge physikalisch-chemisch ähnlicher Strukturgruppen mit anderen Stoffen gemeinsam haben. Das läßt sich besonders gut bei der Hämolyse zeigen. Denn ein Hämolysin gegen Hammelblutkörperchen läßt sich beispielsweise beim Kaninchen nicht nur durch Hammelblutkörperchen oder deren Lipoid erzeugen, sondern auch durch Organzellen von Hunden, Pferden, Meerschweinchen, Hühnern

u. a. (Nicht durch solche vom Menschen, Hammel, Rind, Ratte.) Man hat die so gewinnbaren Antikörper als heterogenetische Antikörper und die Antigene als heterophile Antigene bezeichnet. Entsetzliche Namen mehr. Diese Antigene sind tatsächlich im chemisch-physikalischen Sinne ähnlich, und zwar durch ihre Lipoide. So können also auch ihre Antikörper auf alle strukturähnlichen Körper wirken, vor allem durch die spezifische Lipase.

Daß auch hier die Lipoide allein den Antikörper erzeugen können, wies mein Mitarbeiter H. Schmidt einwandfrei nach. Mißerfolge anderer Untersucher waren darauf zurückzuführen, daß diese keine Rücksicht auf die durchkreuzende Wirkung des zweiten Lipoidpartialantigens genommen hatten. Nimmt man nur das azeton u n lösliche Zell-Lipoid, so kann man mit ihm ebenfalls ein hochwertiges Serum gegen Hammelblutkörperchen erhalten.

Daß man von den Lipoiden viel größere Mengen braucht, als wenn man die Zellen, seien es Hammelblutkörperchen selber oder lipoidverwandte Organzellen nimmt, darf uns nicht wundernehmen, da die Einzelstoffe (Partialantigene) ja durch ganz rohe Verfahren aus dem organischen Verbande gerissen werden. Der organische Verband ist ein viel feinerer Reiz für das organische Reizsystem. So wirkt denn die Lipoideiweißverbindung bedeutend besser für die Gewinnung des Lipoidantikörpers, als das Lipoid allein. Ob lediglich durch feinere Emulgierung der Fetteilchen, bleibe dahingestellt. Im übrigen muß bemerkt werden, daß dasselbe umgekehrt auch für reines Eiweiß zutrifft.

Was nun den Antikörper selbst betrifft, so können wir soviel mit Sicherheit sagen, daß eine spezifische Lipase darin vorkommt, allerdings nicht eine fertig gebildete, sondern eine Vorstufe, ein Zymogen, das jederzeit durch eine im Komplement (frisches Serum) enthaltene Kraft zum Ferment ergänzt werden kann. — —

* * *

Neben der abgestimmten Hämolyse gibt es eine u n a b g e s t i m m t e. Schon destilliertes Wasser läßt den Blutfarbstoff aus der Zelle austreten. Ebenso verschiedene Gifte, z. B. Tetanusgift, Schlangengift. Auf die Schlangengift-Hämolyse werden wir noch zurückkommen. Bei der Hämolyse durch Immunkörperwirkung handelt es sich darum, daß ein Farbaustritt in einer i s o t o n i s c h e n Lösung erfolgt.

Auch normalerweise kommen im Serum hämolysierende Stoffe vor. So vermag z. B. Menschenserum Hammelerythrozyten aufzulösen. Durch Immunisierung läßt sich dagegen bei einem Tiere ein hoher Grad abgestimmter blutkörperchenlösender Fähigkeit erreichen, der die normalerweise vorhandene um ein Vielfaches übertrifft.

Ebenso wie es Eigenagglutinine gibt, so gibt es auch „Isolysine", also Kräfte, die die Blutkörperchen der eigenen Tierart lösen können. Künstlich bilden sich beim Tier aber keine Kräfte, die die eigenen Blutzellen des Isolysinträgers lösen. Dagegen kommen solche beim Menschen unter krankhaften Bedingungen vor. Bei paroxysmaler Hämoglobinurie (Donath und Landsteiner) fand man das Serum auch für die eigenen Blutkörperchen wirksam, aber nur wenn die Mischung zuerst abgekühlt und dann bei höheren Graden gehalten wurde. Es ist das lediglich eine Eigenschaft des Plasmas, nicht der Zellen, denn es geht auch mit normalen Menschenzellen.

Mit den künstlichen Isolysinen kann man sehr gut die Unterschiedlichkeit der Blutstämme auch beim Tiere nachweisen. Wir handelten davon ja schon bei der Isoagglutination. So findet man, daß ein Tier mit künstlichen Isolysinen nur die Blutkörperchen bestimmter Tiere ihrer eigenen Art, längst nicht aller zu lösen vermag, ein anderes wieder anders. Die Zellen derselben Art können biologisch sehr weitgehend, ja geradezu ungeheuerlich voneinander verschieden sein. Das zeigt sich am besten beim Menschen. Denn die menschlichen Blutzellen verhalten sich sehr verschieden, je nach ihrem Spender, sogar gegen gleichmäßige unabgestimmte Einflüsse (z. B. Kobragift), oder gar gegen blutkörperchenlösende Chemikalien (Fettsäuren, Fettseifen usw.), insofern diese an sich milde wirken. Hier haben wir also auch wieder einen schwachen Lichtschimmer, um vielleicht etwas in das Dunkel der ausschlaggebenden Konstitution einzudringen. —

Man kann auch wieder Antihämolysine gewinnen, indem man Tiere mit artfremdem Hämolysin behandelt. Es käme also auf Antiambozeptoren hinaus. —

Die abgestimmte Hämolyse hatte zuerst nur wissenschaftlichen Wert. Dann hat die Erscheinung auch hohen praktischen Wert erlangt, doch nicht die Blutkörperchenlösung für sich allein, sondern ihre Verbindung mit einem anderen Systeme, dessen Wirkung sie sozusagen verfeinert. Es ist das die Komplementbindungsreaktion.

2. Technik.

1. Herstellung des Serums.

Dies wird durch Einspritzung roter Blutkörperchen in die Vene gewonnen. Am besten nimmt man Hammelblutkörperchen und wählt als serumliefernde Tiere Kaninchen.

Die Blutkörperchen werden durch Defibrinieren des Blutes oder durch Auffangen des Blutes mit 1,5%iger Natriumzitratlösung erhalten. Sie werden von den Serumbestandteilen durch mehrmaliges Waschen mit Kochsalzlösung befreit. Dies geschieht, indem man die roten Blutzellen mit Kochsalzlösung verdünnt, ausschleudert, die ausgeschleuderten Blutkörperchen wiederum mit Kochsalzlösung aufschwemmt und wiederum ausschleudert.

Die so erhaltenen gewaschenen Blutkörperchen werden Kaninchen in die Ohrvene in Zwischenräumen von 5 bis 6 Tagen eingespritzt. Man kann dazu 1—2 ccm einer 10%igen Aufschwemmung nehmen. Man kann aber auch dickere Aufschwemmungen verwenden (40%), aber auch ganz stark verdünnte. Am besten tut man, sie beim ersten Male zusammen mit spezifischem Serum einzuspritzen. 5 Tage nach der dritten oder vierten Einspritzung ist meistens der Gehalt an hämolytischen Stoffen hoch genug. Man macht alsdann eine Probeprüfung. Ist der Wert mindestens 1:1500, so entblutet man das Tier. Das abgesetzte, ½ Stunde auf 56° erhitzte Serum wird mit Glyzerin $\overline{aa}$ oder mit 0,5% Phenol versetzt.

2. Auswertung des Serums.

Haben wir ein Kaninchen genügend mit Hammelblutkörperchen vorbehandelt, so lassen wir das abgenommene, zu prüfende Serum in verschiedenen Verdünnungen auf Hammelerythrozyten wirken. Wir erhitzen es zu dem Zwecke ½ Stunde auf 56°, um das Komplement zu zerstören. Dann fügen wir zu jeder Verdünnung dieselbe Komplementmenge wieder hinzu. Das (aspezifische) Komplement ist in jedem frischen Serum vorhanden, am besten bedient man sich normaler Meerschweinchen, von deren Serum man 0,1 ccm zu jeder Ambozeptorverdünnung hinzugibt. Die Hammelblutkörperchen werden wiederum gewaschen und in 5%iger Kochsalzaufschwemmung verwandt.

Das folgende Protokoll gibt einen solchen Versuch wieder:

Ambozeptor 1 ccm Verdünnung (des Kaninchenserums) nach Vorbehandlung mit Hammelblutkörpern	Komplement 1 ccm frisches Meerschweinserum 1:10 (= 0,1 ccm Komplement)	5% Hammelblutkörper 1 ccm	Ausfall der Reaktion
1:100	"	"	+++ (= vollkomm. Lösung)
1:500	"	"	+++
1:750	"	"	+++
1:1000	"	"	+++
1:1500	"	"	+++
1:2000	"	"	+++
1:2500	"	"	++ (= unvollkommene Lösg.)

Ambozeptor 1 ccm Verdünnung (des Kaninchenserums) nach Vorbehandlung mit Hammelblutkörpern	Komplement 1 ccm frisches Meerschweinserum 1 : 10 (= 0,1 ccm Komplement)	5% Hammelblutkörper 1 ccm	Ausfall der Reaktion
1 : 3000	„	„	o(=keineLösg.)
1 : 4000	„	„	o
Kontrollen:			
1 : 100	—	„	o
—	„	„	o
—	—	„	o

Die Röhrchen werden auf 5 ccm mit Kochsalzlösung aufgefüllt.

Die drei letzten Röhrchen gelten als Kontrollen. Das letzte kontrolliert die Brauchbarkeit der Blutkörperchenaufschwemmung, in der von selbst keine Lösung eintreten darf; das vorletzte das Komplement, das allein für sich nicht lösen darf, und das drittletzte den erhitzten (inaktivierten) Ambozeptor, der allein ebenfalls nicht lösen darf. Die Röhrchen kommen dann 1 Stunde bei 37°.

Der Wert des Serums wäre in unserem Falle also 1 : 2000, d. h. 1 ccm der Serumverdünnung 1 : 2000 löst 1 ccm 5% Hammelblutkörperchen bei Anwesenheit von 0,1 ccm Meerchweinchenkomplement. —

Nun ist die Menge Meerschweinchenkomplementes von 0,1 erfahrungsgemäß als brauchbar ermittelt. Für quantitative Bestimmungen muß aber auch noch das Komplement ausgewertet werden. Zu dem Zwecke stuft man es ab und prüft es gegen die drei- bis vierfach lösende Menge des hämolytischen Serums (Ambozeptor), in unserem Falle also gegen je 1 ccm einer Verdünnung 1 : 700.

Komplement (frisches Meerschweinserum)	Ambozeptor Kaninchen-Immunserum 1 ccm 1 : 700	5% Hammelblutkörper 1 ccm	Ausfall der Reaktion
0,1 (1 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,09 (0,9 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,08 (0,8 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,07 (0,7 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,06 (0,6 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,05 (0,5 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,04 (0,4 ccm 1 : 10)	„	„	+++
0,03 (0,3 ccm 1 : 10)	„	„	++
0,02 (0,2 ccm 1 : 10)	„	„	+
0,01 (0,1 ccm 1 : 10)	„	„	o
Kontrollen:			
0,1	—	„	o
—	„	„	o
—	—	„	o

Die Röhrchen werden auf 5 ccm mit Kochsalzlösung aufgefüllt.

In unserem Falle würde also das Komplement in der Menge 0,04 noch vollkommen lösen. In der Menge 0,05 löst es fast immer.

* *
*

Nach Liebermann ist die Komplementwirkung geknüpft an seifenartige Verbindungen, deren lösende Eigenschaften im normalen Blut durch Eiweiß- und Kalkverbindungen aufgehoben werden. Er stellt ein künstliches Komplement dar: 3 ccm Kaninchenserum, inaktiviert und 1:10 verdünnt plus 2 ccm tropfenweise zugesetzter, frisch bereiteter Mischung (0,1% methylalkoholisches Natriumoleinat, 5 ccm und 0,1% methylalkoholische Kalziumchloridlösung, 1 ccm). Das künstliche Komplement eignet sich bisher aber nicht für die zusammengesetzten Reaktionen (Komplementbindung).

Anhang.

Die unabgestimmte Hämolyse durch Kobragift und Saponin.

Bringt man gewaschene rote Blutkörperchen mit Kobragiftlösung zusammen, so tritt eine Auflösung der roten Blutkörperchen ein. Die Erscheinung als solche ist nicht verschieden von der durch hämolytische Immunkörper erfolgenden Blutkörperchenlösung. Es besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Blutkörperchenarten. Die roten Blutkörperchen vom Menschen, Hunde, Schweine, Pferde, Kaninchen und Meerschweinchen werden vom Kobragifte unmittelbar gelöst. Andere rote Blutkörperchen dagegen, wie die vom Rinde, Hammel und Ziege, werden vom Kobragifte allein nicht aufgelöst, vielmehr muß erst ein anderer Stoff hinzukommen, durch den die Giftwirkung ermöglicht wird.

Ein solcher Stoff ist im gewöhnlichen Serum vorhanden. Mische ich also Rinderblutkörperchen + Serum + Kobragift, so tritt eine Hämolyse ein, die bei der Mischung Rinderblutkörperchen + Kobragift allein ausbleibt. Dieser Stoff ist auch in dem käuflichen Lezithin vorhanden (Kyes und Sachs). Er ist aber sicher nicht gleichartig mit dem Lezithin, da rein dargestelltes Lezithin ganz unwirksam ist. Jedenfalls ist er ein Lipoid.

Nach Bang ist der blutkörperchenlösende Anteil des Kobragiftes eine schwache Säure. Man spricht also am besten von einer Kobrasäure. Diese Säure wird von dem Alkali der roten Blutkörperchen aufgenommen. Der Unterschied in der Löslichkeit der einzelnen Blutsorten erklärt sich aus dem Alkaligehalte der roten Blutkörperchen. Die lösbaren Blutkörperchen haben einen größeren Alkaligehalt als die unlösbaren (Bang). Grundsätzlich verhalten sich alle Blutkörperchensorten gleich.

Wie erklärt sich nun die Wirkung des Giftes? Zur Erklärung reicht der Nachweis der Alkali-Giftverbindung nicht aus. Man nimmt deshalb an (Bang), daß das Alkali die Kobrasäure aufnimmt. Von dort wird sie auf einen anderen Stoff unbekannter Natur (Lipoid) übertragen. Durch die Verbindung des Giftes mit dem Lipoidstoffe wird dann die Hämolyse

herbeigeführt. Sowohl Alkali wie Lipoidstoff sind nötig. Fehlt das Alkali, kann das Gift überhaupt nicht aufgenommen werden; fehlt das Lipoid, tritt keine Hämolyse ein.

Neuerdings nimmt man sogar an, daß das Kobragift eine Lipase enthält, die auf Lezithin eingestellt ist, mit deren Hilfe das Kobralezithin entsteht, und die aus dieser Verbindung fast vollständig wiedergewonnen werden kann. (Manwaring.)

Das die Wirkung ermöglichende Lipoid (im Serum oder Lezithin vorhanden) geht wahrscheinlich eine dissoziable chemische Verbindung mit der Kobrasäure ein und vermittelt den Übergang des Giftes von dem Alkali auf das Lipoid.

Der Austritt des Hämoglobins wird wahrscheinlich dadurch herbeigeführt, daß durch die Verbindung des Giftes mit dem Lipoid die Membran der Blutkörperchen verändert wird; es kommt zu osmotischen Gleichgewichtsstörungen (vgl. die hämolytische Immunkörperwirkung).

Alle Schlangengifte enthalten einen Blutkörperchen lösenden Stoff, doch weisen die einzelnen Gifte bedeutende Unterschiede der Menge nach auf. —

Umgekehrt kann die Kobragifthämolyse nicht gefördert, sondern gehemmt werden. Das geschieht durch cholesterinartige Verbindungen. Wie diese Hemmung zustande kommt, ist noch nicht erklärbar. Nimmt man also eine Mischung von Kobragift + Cholesterin + Menschenblut, so tritt keine Lösung ein, während sie bei der Mischung Kobragift + Menschenblut eintritt.

Im Menschenserum sind manchmal hemmende Stoffe vorhanden, aber bei allen möglichen krankhaften Zuständen, wenn auch mit Vorliebe bei Gemüts- und Nervenkranken. Zur Krankheitserkennung lassen sie sich nicht verwerten. —

Das Saponin ist ein Pflanzenstoff, der ähnliche, Blutkörperchen lösende Eigenschaften hat wie das Kobragift. Es kann wie dieses in seiner Wirkung teils gefördert, teils gehemmt werden.

Ich habe es in ähnlicher Weise wie das Kobragift geprüft. Ich sah nach, ob ich die lösenden Eigenschaften durch Zusatz menschlicher Sera hemmen konnte. Es läßt sich allerdings in vielen Fällen ein hemmender Einfluß nachweisen. Aber er geht nicht zusammen mit demjenigen bei Kobragift. Eine praktische Bedeutung ließ sich nicht feststellen.

Dagegen scheint diese Versuchsanordnung praktisch verwertbar zu sein, wenn man nicht das Serum, sondern den Liquor cerebrospinalis prüft. Hauptmann hat in meinem Institute derartige Untersuchungen angestellt und festgestellt, daß nur in Fällen von Tumor cerebri eine starke Hemmung der Blutkörperlösung eintritt. Die Probe ist für die Erkennung von Nervensystemserkrankungen zu verwerten.

Technik.

Menschenblutkörperchen. Die Löslichkeit der Blutkörperchen verschiedener Personen ist verschieden. Schwer lösliche Blutkörperchen finden sich bei Dementia-praecox-Kranken. Den Unterschied verschiedener Blutsorten möge folgender Versuch beleuchten:

Kobragift in 0,2 ccm	0,5 ccm einer 10%igen Aufschwemmung roter Blutkörperchen	
	von Gesunden	von Dementia praecox
0,00001	+	0
0,00002	++	0
0,00003	+++	+
0,00004	+++	++
0,00005	+++	+++

+++ = vollkommene Hämolyse, 0 = keine Hämolyse.

Die Ergebnisse sind abgelesen nach 1 Stunde Aufenthalt im Brutschranke.

Die durch Natriumzitratzusatz (1,5%) gewonnenen Erythrozyten werden durch mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von allen Serumbestandteilen befreit.

Kobragiftlösung wird vor jedem Versuche auf den zu benutzenden Blutkörperchenstamm neu eingestellt. Als Gebrauchsmenge nimmt man die Menge, die bei einer schwer löslichen Blutkörperchenart nach 1 Stunde deutlich beginnende Hämolyse bewirkt. In dem eben gewählten Beispiele würde also 0,00003 ccm die Gebrauchsmenge sein.

Menschliche Sera werden in aktivem Zustande verwandt. Sie müssen möglichst frisch sein. Man prüft das Serum in verschiedenen Mengenverhältnissen (0,35, 0,3, 0,2, 0,1 ccm). Die Abstufung der Serummengen ist nötig, weil in manchen Seris nicht nur hemmende, sondern auch lösende Stoffe vorhanden sind. Sind neben den hemmenden sehr viel lösende Stoffe im Serum, so kann bei Anwendung einer Serummenge von 0,35 ccm die Wirkung der hemmenden Stoffe vollkommen verdeckt werden. Erst wenn die Serummenge verringert wird, treten die Hemmungsstoffe in Wirksamkeit. Auch hier ist also ein Optimum. Wird dieses nach oben überschritten, so können die lösenden Stoffe die Wirkung verdecken; wird es nach unten überschritten, so reicht die Menge der Hemmungsstoffe nicht mehr aus, um die Kobrahämolyse zu verhindern.

Bei jedem Versuche müssen sicher negativ und sicher positiv reagierende Sera als Kontrollen verwandt werden, die nicht zu alt sein dürfen (48 St.). Die Reaktion wird dann abgelesen, wenn die Kontrollsera gelöst sind.

Will man umgekehrt die Stoffe nachweisen, die die Auflösung ermöglichen, also Lipoide, so setzt man das Serum (0,5 ccm) zu einer Kobragiftmenge, die allein Menschen- oder Pferdeblut nicht zu lösen vermag. Bei Tuberkulösen findet man derartige Serumfähigkeit mehr als bei anderen Krankheiten, ohne daß sich aber auch hier der Befund klinisch benutzen ließe.

Ähnlich kann man die verschiedensten hämolytischen Stoffe, z. B. oleinsaures Natrium, prüfen.

C. Cytolyse.

Weder bei der Serumbakteriolyse noch bei der Hämolyse handelt es sich um eine Lyse. Ebensowenig bei demselben Vor-

gange an anderen Zellen. Auch hier ist es eine Lahmlegung der Zellverrichtung, eine Schädigung, eine Art Vergiftung. Da es sich um einen allgemeinen Vorgang handelt, werden wir uns nicht wundern, wenn wir gegen Zellen gerichtete Kräfte nicht nur gegen Erregerzellen und Erythrozyten, sondern gegen alle möglichen tierischen Zellen erzeugen können. So kann man Sera gewinnen, die weiße Blutzellen stark schädigen (Metschnikoff), und die man mit dem unglücklichen Namen Leukotoxine benannt hat. Unter Toxinen verstehen wir ja Antigene; hier aber handelt es sich um Antikörper. Das bringt nur Verwirrung. Man sollte höchstens Leukolysine oder besser Leukozidine sagen.

Ebensolche Seren wurden gewonnen gegen artfremde Spermatozoen (Spermazidin), gegen Leberzellen, Nierenzellen, Pankreaszellen usw. Sie alle wirken im allgemeinen abgestimmt gegen die betreffende Tierart, von der die Zellen stammen, aber nicht beschränkt auf die betreffende Zellart; allerdings auf die zur Herstellung des Antiserums benutzte Zellart am stärksten.

Auch gegen ein zytolytisches Serum lassen sich Antizytolysine herstellen. Mischt man also ein Spermazidin, das Spermatozoen abtötet, mit einem Serum, das durch Behandlung mit Spermazidin gewonnen wurde, also einem Antispermazidin, so wird das Spermazidin unwirksam. Dabei machte Weichardt übrigens schon früher die Wahrnehmung, daß sich das Antispermazidin auch von weiblichen oder kastrierten Tieren gewinnen läßt, und zog die richtige Schlußfolgerung, daß die Antikörperbildung durchaus nicht auf bestimmte Zellen des Körpers beschränkt ist, sondern von den verschiedensten Zellen ausgehen kann.

Ebenso wie es Hämolysine gegen die Blutkörperchen der eigenen Art gibt (Isohämolysine), so auch Kräfte gegen die anderen Zellen der eigenen Art (Isozytolysine). Beim Menschen bilden sich solche störenden Kräfte in mannigfacher Weise und sind in ihrer Bedeutung überhaupt noch nicht gewürdigt. Zwar scheint der eigene Kröper sich dagegen ziemlich weitgehend durch Selbstregulierung schützen zu können, indem die im Blut vorhandenen zellösenden Kräfte auf die Zellen im Organverbande nicht wirken können, doch versagt auch manchmal die Schutzvorrichtung, und es kommt dann zu gefährlichsten Erscheinungen. Jedenfalls zähle ich dahin die akute gelbe Leberatrophie. Was wir unter Überempfindlichkeit gegen artfremde Zellen, Eklampsie,

Urämie besprachen, läuft auf nichts anderes als auf Isozytolysine hinaus. Also im Grunde genommen nur wieder ein besonderer Name mehr für eine allgemeine und notwendige, d. h. gesetzmäßige Erscheinung.

Auch die Versuche, Karzinome durch Sera gegen Karzinomzellen oder durch Reiztherapie mit Karzinomzellen zu heilen, laufen auf eigenzellösende Kräfte hinaus.

VI. Die Opsoninprobe.

1. Wesen und Bedeutung.

Die Opsoninwirkung als an den Ambozeptor gebunden, kommt natürlich auch im gewöhnlichen Serum vor. Steht aber ein Körper unter der Einwirkung eines Erregers, z. B. des Typhusbazillus, so ist der Gehalt seines Serums an opsonierenden Stoffen für Typhusbazillen verändert. Alle Normalsera zeigen ungefähr denselben Gehalt an opsonierenden Stoffen. Dagegen besitzt ein Typhuskranker einen verminderten oder erhöhten Opsoningehalt.

Will ich nun erfahren, ob der Opsoningehalt eines Krankenserums für einen Spaltpilz (z. B. Typhusbazillus) vom Gewöhnlichen abweicht, so gehe ich so vor:

Ich gebrauche:

1. weiße Blutzellen;
2. eine Bakterienaufschwemmung;
3. Serum eines normalen Menschen;
4. Serum des Kranken.

Im einfachsten Falle habe ich nun zwei Mischungen zu machen.

Mischung I = weiße Blutzellen + Bakterien + Normalserum.
Mischung II = weiße Blutzellen + Bakterien + Krankenserum.

Die Mischungen werden einige Zeit bei 37—40° gehalten, dann auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt. Nun zähle ich in jedem Ausstriche je 100 weiße Zellen und erfahre dadurch, wieviel Keime in diese aufgenommen worden sind. Finde ich dann z. B., daß in 100 Leukozyten der Mischung I 120 Keime, in 100 Leukozyten der Mischung II 240 Keime aufgenommen sind, so teile ich die Zahl 240 durch 120. Die so erhaltene Ziffer 2 nennt man den opsonischen Index des Krankenserums. Der

opsonische Index aller Normalsera ist ungefähr 1. Die bei einem Kranken gefundene Zahl sagt mir also, ob sein opsonischer Index erhöht oder erniedrigt ist.

Durch den „opsonischen Index" erfahre ich zu guter Letzt nichts anderes, als den Gehalt eines Serums an dem Immunkörper. Nur ist deshalb die Opsoninprobe in vielen Fällen vorteilhafter, weil sie mit geringeren Mengen der nötigen Ausgangsstoffe auszuführen ist und durch das Einschalten der Leukozyten feinere Ausschläge gibt als die Abtötungsprobe. Das ist verständlich. Denn für die Abtötung ist eine größere Energie erforderlich. Die Abtötung ist für die Opsonierung nicht nötig.

Welche Bedeutung die opsonische Fähigkeit des Immunkörpers für die Erregerabwehr hat, sahen wir im Abschnitte VII. Welchen Wert hat die Bestimmung des Opsoningehaltes für die Praxis?

Die diagnostische Bedeutung kann ich, gestützt auf sehr zahlreiche Untersuchungen, bestätigen, obwohl man in neuerer Zeit hiergegen Bedenken erhoben hat. Ich kann nur sagen, daß ich bei einigen Tausenden in meinem Institute untersuchter Fälle eigentliche Fehlergebnisse kaum zu verzeichnen hatte. In vielen Fällen konnte in gewissen Zeitabschnitten der Krankheit, wo bakteriologische und andere biologische Untersuchungsverfahren nicht zum Ziele führten, allein aus der Bestimmung des Opsoningehaltes die Krankheit erkannt werden. Die Richtigkeit unserer Bestimmung konnte vielfach erwiesen werden, indem die ermittelten Krankheitserreger im weiteren Verlaufe der Krankheit aus dem Körper der Kranken gezüchtet wurden. Die Sicherheit der Diagnosenstellung hängt gewiß von dem im einzelnen geübten Verfahren ab.

In manchen Fällen, z. B. bei Typhus und Paratyphus, wo die Agglutination vollkommen im Stiche ließ, konnte die Diagnose mit Sicherheit erhärtet werden. Auch bei Wochenbettserkrankungen (Streptokokken) war uns der Erreger oft schon zu einer Zeit bekannt, wo noch keine Keime aus dem Blute der Kranken gezüchtet werden konnten. Wie ich weiterhin mit Schottmüller seinerzeit dargetan habe, kann das Verfahren auch dann von Vorteil sein, wenn bei einem Krankheitsbilde mehrere Erreger aus dem Körper des Kranken gezüchtet werden, von denen jeder einzelne der Erreger der betreffenden Krankheit sein könnte. Aus dem veränderten Opsoningehalt kann man erfahren, welchem von diesen Erregern im Augenblicke die Hauptwirkung

zuzuschreiben ist. Der Körper wird hauptsächlich gegen den Erreger Immunkörper hervorbringen, gegen den er sich am meisten zu wehren hat.

Man könnte natürlich die Probe auch noch zur Bestimmung eines fraglichen Stammes benutzen (vgl. Agglutination und Bakteriolyse). Indessen bietet die Opsoninreaktion gerade für diesen Zweck keinen Vorteil[1]).

Eine prognostische Verwendung ist unmöglich. Die Gründe sind die allgemein gültigen (s. S. 208).

Der Hauptwert wurde seinerzeit auf die therapeutische Verwertung gelegt. Dabei ging man sogar noch von der falschen Voraussetzung aus, der Freßakt sei die einzige Abwehrmaßregel des Körpers, und der Opsoningehalt sei ein Gradmesser für die Phagozytose. Ich habe im Abschnitt VII die Irrigkeit dieser Annahme dargelegt.

Natürlich sind auch im gewöhnlichen Serum Opsonine vorhanden. Diese sind durch Hitze ($^1/_4$ Std. bei 60^0) leicht zerstörbar. In Immunseris dagegen können auch ohne Komplement wirksame Stoffe vorkommen, jedenfalls in solchen Seren, die sich künstlich gegen verschiedene Kokken erzeugen lassen. Diese sogenannten Bakteriotropine hat Neufeld zur Wertbestimmung von Pneumokokken- und Streptokokkenseris benutzt: doch ist das kein exaktes wissenschaftlich zu begründendes Verfahren, wenn es sich um die Brauchbarkeit solcher Sera für den Menschen handelt.

Im übrigen fällt die Ähnlichkeit der „Immunopsonine“ mit den Plasmakräften (s. S. 105), die ja auch ohne Komplement wirken, sofort in die Augen.

Wie wir übrigens sahen, ist das Freßvermögen der Phagozyten an sich wahllos. Ebenso wahllos ist an sich auch die opsonische Fähigkeit des Serums. Es können leblose Formteilchen „opsoniert“ werden, so z. B. Kohleteilchen, Farbstoffe. Alle diese Erscheinungen sind eben allgemeiner Art, und die Erregerreaktionen nur besondere Unterarten. Auch ausflockende Stoffe lassen sich mit Farbstoffen erzeugen.

Eine fürchterliche Literatur häufte sich seinerzeit über die Opsoninreaktion an. Jetzt, wo die Mode vorüber ist, liest man nur noch selten davon, weil anderes Mode ist. Wenn irgendwo, kommt einem gerade bei ihrer Durchsicht das Wort Kants in den

---

[1]) Man kann auch bei verschiedenen Stämmen ein und derselben Bakterienart (z. B. Streptokokken, Kolibazillen) biologische Unterschiede feststellen.

Sinn: Die Eitelkeit der Wissenschaft entschuldigt gern ihre Beschäftigung mit dem Vorwande der Wichtigkeit.

2. Technik.

Wenn irgend ein Verfahren nicht aus Büchern erlernt werden kann, so ist es die Opsoninreaktion. Trotzdem sei kurz auf die Technik eingegangen, da vielleicht manchem Leser daran liegt, wenigstens die Grundzüge etwas genauer kennen zu lernen.

Zur Reaktion hat man nötig: 1. gewaschene menschliche weiße Blutzellen, 2. eine Bakterienaufschwemmung, 3. Serum von Kranken und Gesunden.

1. Die weißen Blutzellen werden nach der Wrightschen Technik aus einigen Blutstropfen gewonnen, die der Fingerkuppe entnommen werden. Man bekommt dabei natürlich immer nur sehr wenig Zellen. Arbeitet man an einem Krankenhause, dann ist es bedeutend besser, die Zellen in größerer Menge anzuwenden, was außerhalb eines Krankenhauses allerdings mit Schwierigkeiten verknüpft ist.

Bei der großen Menge, die bei mir bearbeitet wurde, und die durch die ständige klinische und bakteriologische Nachprüfung einen besonderen Wert beanspruchen kann, habe ich mich davon überzeugt, daß die Arbeit mit dicken Zellaufschwemmungen viel sicherere Ergebnisse hat, als das ursprüngliche Wrightsche Verfahren. Einem Menschen werden aus der Armvene 8,5 ccm Blut abgenommen, die in einem Gefäße, das vorher mit 1,5 ccm einer 10%igen Natriumzitratlösung beschickt ist, aufgefangen werden. Das Natriumzitrat verhindert die Gerinnung. Es ist gleichgültig, ob das Blut von kranken oder gesunden Menschen stammt: die weißen Zelllen sind nicht abgestimmt. Nach einiger Zeit setzen sich die roten Blutkörperchen in dem Gefäße zu Boden, und man hat in der oberen Flüssigkeit (5 ccm) sämtliche weiße Blutkörperchen befreit von allen roten Zellen. Man nimmt nun die obere Flüssigkeit ab und kann leicht durch Ausschleudern die weißen Blutkörperchen erhalten. Die so vom Plasma abgeschleuderten weißen Blutkörperchen werden in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und wieder ausgeschleudert, um sie von allen Serumbestandteilen zu befreien. Dann wird aus ihnen eine Aufschwemmung in Kochsalzlösung gemacht.

2. Die Bakterienaufschwemmung wird aus jungen Kulturen hergestellt. Man nimmt eine Platinöse der Agarkulturen und verreibt sie in Kochsalzlösung. Die Stärke der Aufschwemmung muß bei den einzelnen Erregern verschieden genommen werden. Bazillenaufschwemmungen sehen gewöhnlich bei bloßem Auge dicker aus als solche von Kokken, da diese leicht opaleszieren. Vor der Untersuchung überzeugt man sich durch einen Ausstrich von der Brauchbarkeit der Aufschwemmung, vor allem davon, daß keine Klumpen in ihr vorhanden sind.

Etwas schwieriger ist die Herstellung einer Tuberkelbazillenaufschwemmung. Man nimmt hier meist abgetötete Kulturen, die käuflich sind (Höchst). Natürlich kann man auch lebende nehmen. Diese werden im Achatmörser verrieben, zuerst trocken, dann feucht unter tropfenweisem Zufließenlassen des Wassers. So wird zuerst eine Paste und später erst eine Aufschwemmung hergestellt, die dann, in einem Röhrchen eingeschmolzen, gut durchgeschüttelt wird. In dem Röhrchen setzen sich die Klumpen ab, und die über-

stehende Aufschwemmung wird nun ausgeschleudert, bis ihre obere Schicht nur leicht opalesziert. Diese obere Schicht wird verdünnt und benutzt.

3. Das Serum wird in gebogenen ausgezogenen Glasröhrchen (s. Abbildung) aus dem Ohrläppchen oder der Fingerkuppe entnommen. Etwas schwierig ist oft die Beschaffung des Kontrollserums. Dies muß von Menschen stammen, die lange Zeit vorher nicht mit dem zu untersuchenden Erreger in Berührung gekommen waren. Es bleiben eben nach der Heilung von Krankheiten immer noch lange Zeit Immunkörper zurück.

Das Serum ist aus dem Röhrchen leicht zu entnehmen. Man kann es unverdünnt gebrauchen. Die Ergebnisse werden aber besser, wenn man auch hier mit Verdünnungen arbeitet. Man tut das in der Weise, daß man das Serum etwa 1 : 50 oder 1 : 100 verdünnt und dann zu 1 ccm etwa 1 Tropfen des Normalserums hinzufügt. Ein Tropfen Normalserum enthält das nötige Komplement.

Die Sera müssen innerhalb 24, höchstens 2mal 24 Stunden untersucht werden, wenn sie unverdünnt gebraucht werden, da sonst das Komplement zugrunde geht. Beim Liegenlassen gehen häufig Veränderungen im Serum vor sich, die Zeißler bei mir genauer untersucht hat. Diese Veränderungen treten wiederum nur an Immunseris, nicht an Normalseris auf, so daß man auch diese Erscheinung wieder zur Diagnose nutzbar machen kann, wenn ein Immunserum bei der frischen Untersuchung keinen Ausschlag gibt (Immunopsonine) (Genaueres s. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 94).

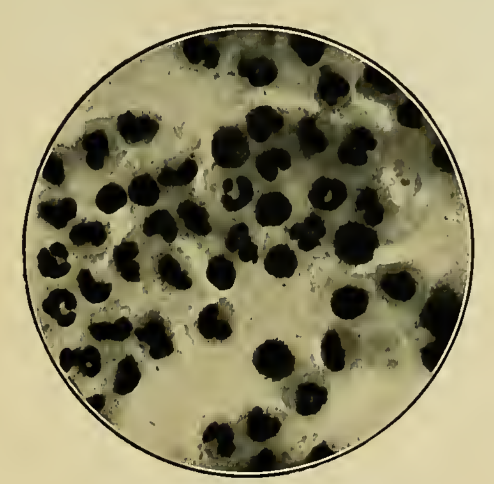
Es kommt nun die Reaktion selbst. Von jedem der drei beschriebenen Reagenzien saugt man eine bestimmte, gleiche Menge auf in der Reihenfolge weiße Zellen, Bakterien, Serum. Man gebraucht dazu fein ausgezogene Kapillarpipetten, an denen man sich eine Marke macht. Bis zur Marke saugt man die einzelnen Reagenzien auf, zwischen jedem einzelnen einen kleinen Hohlraum lassend (s. Abbildnng). Auf diese Weise stellt man sich her:

Mischung I: weiße Blutzellen + Bakterien + Krankenserum,
Mischung II: weiße Blutzellen + Bakterien + Normalserum.

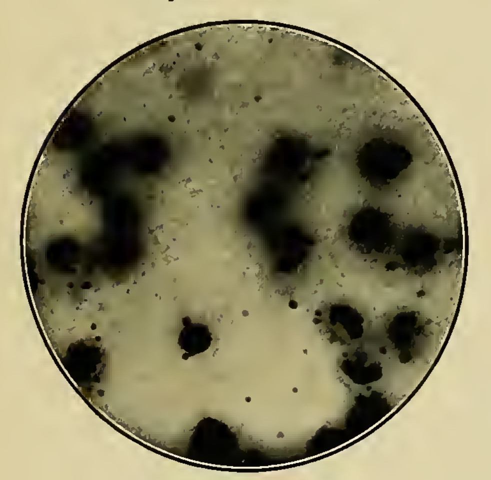
Der Inhalt der Pipette wird auf einen ganz reinen Objektträger ausgeblasen und durch Aufsaugen und Wiederausblasen gemischt. Dann saugt man die Mischung in die Pipette, schmilzt das Ende zu und legt die Pipette in den Opsonierapparat. Je nach der Art der untersuchten Bakterien bleiben hier die Pipetten verschieden lange (Staphylokokken 10 Minuten, Typhus-Paratyphusbazillen 5 Minuten, Tuberkelbazillen 15 Minuten).

1
2
3
Marke

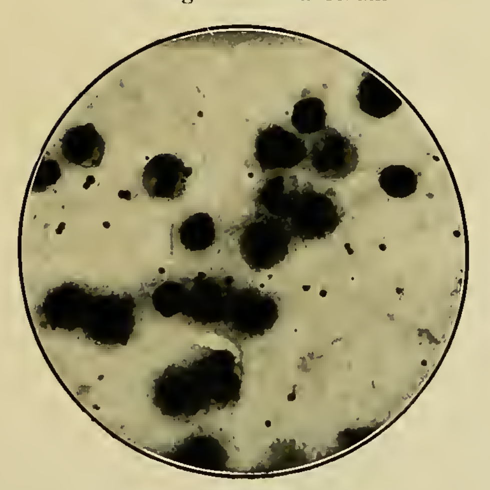
Fig. 1.
1 = Leukozyten.
2 = Bazillen-Aufschwemmung.
3 = Serum.
(Natürl. Größe.)



Leukozytenaufschwemmung.



Mischung mit Immunserum.



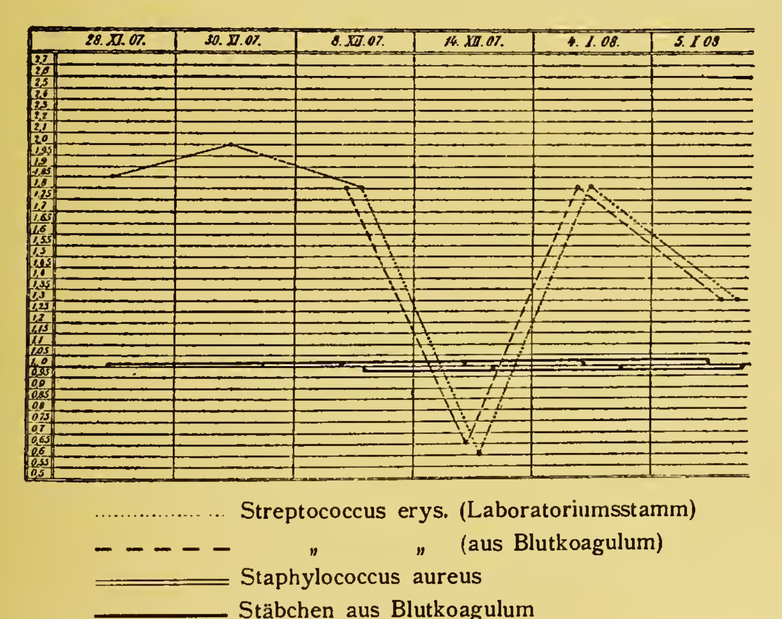
Mischung mit Normalserum.

Verlag von Curt Kabitzsch, Leipzig.

Nach der Opsonierung wird der Inhalt der Pipette auf einem Objektträger ausgeblasen und gefärbt.

Fixierung der Präparate in Formolalkohol (Formol 10 + Alkohol 90) oder in gesättigter Sublimatlösung. Färben mit Methylenblau, Karbolthionin (1/4 % Thionin, 1 % Karbolsäure) oder mit Giemsalösung. Je 100 Leukozyten werden ausgezählt.

Die Technik ist also in den Grundzügen einfach. Und doch gehört große Übung dazu, damit die Ergebnisse gleichmäßig werden. Dafür ist verschiedenerlei verantwortlich zu machen, vor allem die Neigung der Bakterienaufschwemmung zur Haufenbildung. Es ist nicht gleichgültig, ob in mehreren Leukozyten gar keine Bakterien, in anderen zwei bis drei, in anderen wieder zehn aufgenommen sind. Die zehn Bakterien sind dann sicherlich gar nicht einzeln für sich aufgenommen, sondern lagen schon in der Aufschwemmung zusammen. Beim Auszählen werde ich also die mit vielen Bakterien beladenen Zellen nicht mitrechnen. Wright stellt hier einen sehr passenden Vergleich an. Er sagt: Will ich einen allgemeinen Eindruck gewinnen von dem Verhältnisse der männlichen und weiblichen Personen, die eine Straße begehen, so werde ich die **einzelnen** männlichen und die **einzelnen** weiblichen Personen zählen. Ich werde aber in die so gewonnene Rechnung nicht ein gerade vorüberziehendes Bataillon Soldaten oder eine Mädchenschule mithineinnehmen.



.... Streptococcus erys. (Laboratoriumsstamm)
— — — — — „ „ (aus Blutkoagulum)
═════════ Staphylococcus aureus
————————— Stäbchen aus Blutkoagulum

Diagnose: Sepsis puerperalis, verursacht durch Streptococcus erysipelatos.
Vgl. auch die photographischen Abbildungen (Tafel I).
Abbildung 1: Aufschwemmung weißer Blutzellen.
„ 2: Mischung mit Krankenserum (stärkere Aufnahme der Keime).
„ 3: Mischung mit Normalserum.
(Vgl. auch Tafel II.)

Das Verfahren ist also außerordentlich subjektiv. Zu beachten ist, daß die miteinander zu vergleichenden Sera von demselben Untersucher ausgezählt werden. Macht er dann Fehler, so macht er sie gleichmäßig. Und da es nur auf das Verhältnis beider Zahlen ankommt, so ist es gleichgültig, wenn ein und derselbe Fehler in beiden Rechnungen steht.

Bei dem hier geschilderten Verfahren liegen alle Zahlen des opsonischen Index zwischen 1,2 und 0,8 in den Grenzen des Normalen.

Zum Schlusse noch ein Beispiel: Eine fiebernde Puerpera, aus deren Blute keine Erreger gezüchtet werden können. Aus dem Vaginalausstriche wachsen Staphylokokken. Der opsonische Index wird gegen diese und gegen Typhus- und Kolibazillen geprüft und verhält sich normal. Gleichzeitig wird gegen einen Streptococcus erysipelatos (Laboratoriumsstamm) geprüft, der Index ist ihm gegenüber erhöht. — Derselbe Befund 3 Tage später. 6 Tage später werden aus einem abgegangenen Blutkoagulum Stäbchen und Streptokokken gezüchtet. Nun wird der Opsoningehalt gegenüber diesem Streptokokkenstamme, einem Laboratoriumsstreptokokkenstamme, Staphylococcus aureus und dem aus dem Blutkoagulum gezüchteten Stäbchen geprüft. Er ist gegen beide Streptokokkenstämme stark erhöht; gegen alles übrige normal. Die Kranke wurde später geheilt entlassen. Mehrere Opsoninprüfungen verliefen ebenso wie die zuletzt geschilderte.

VII. Die Komplementbindung.

A. Die abgestimmte (spezifische) Komplementbindungsreaktion.

Wesen und Bedeutung.

Die spezifische Komplementbindung tritt dann ein, wenn zwei Immunkörperreaktionen miteinander in Verbindung gebracht werden.

Sie ist von Bordet entdeckt worden. Schon Bordet und Gengou waren sich des hohen diagnostischen Wertes, der ihr zukam, bewußt. Sie erkannten, daß in manchen Fällen nur durch die Komplementbindung abgestimmte Immunkörper nachgewiesen werden können, wo andere biologische Verfahren versagen.

Es ist vielleicht am einfachsten, an der Hand des klassischen Versuches von Bordet das Wesen der Komplementbindungsreaktion zu erörtern. Bordet machte sich in seinem Versuche drei verschiedene Mischungen:

1. 0,5 ccm frisches Meerschweinchenserum (Komplement),
   0,5 ccm Choleraimmunserum, auf 55° erhitzt, vom Kaninchen,
   0,5 ccm Choleravibrionenaufschwemmung.

2. 0,5 ccm frisches Meerschweinchenserum (Komplement),
   0,5 ccm frisches *normales* Kaninchenserum, auf 55⁰ erhitzt,
   0,5 ccm Choleravibrionenaufschwemmung.
3. Wie sub 1, aber ohne Choleravibrionenaufschwemmung.

Die Mischungen ließ er eine Stunde zusammen. Dann fügte er zu jedem Röhrchen 0,2 ccm eines Kaninchenblutkörper lösenden, auf 55⁰ erhitzten Serums (einen Ambozeptor), und zwei Tropfen gewaschenen Kaninchenblutes.

Es zeigte sich alsdann nach einiger Zeit, daß die roten Blutkörperchen in den Mischungen 2 und 3 gelöst wurden, während sie in der ersten Mischung ungelöst blieben. —

Die Erklärung ist einfach. Wenn die Kaninchenblutkörperchen durch das komplementlose hämolytische Serum gelöst werden sollten, *so bedurften sie dazu eines Komplements.* Das erhitzte (inaktivierte) hämolytische Serum enthielt nur den Ambozeptor. Nun war aber Komplement in Gestalt von frischem Meerschweinchenserum in den Mischungen vorhanden. Indessen konnte es nur in der zweiten und dritten Mischung benutzt werden; in der ersten Mischung steht es nicht mehr zur Verfügung. In ihr ist das Komplement offenbar von der Verbindung Cholera*immun*serum + Vibrionenaufschwemmung in irgend einer Weise gebunden oder seiner Wirksamkeit beraubt. — Dagegen zieht die Verbindung *normales* Kaninchenserum + Vibrionenaufschwemmung das Komplement nicht an sich: Deshalb steht es in diesem Falle zur Hämolyse der Blutkörperchen zur Verfügung. — Das Cholera*immun*serum ist eben abgestimmt eingestellt auf die Vibrionen: es wirkt auf diese. Für sich allein aber kann es das nicht, und so zieht es dann das nötige Komplement an sich. Das *normale* Kaninchenserum dagegen ist nicht abgestimmt auf die Vibrionen eingestellt, es wirkt nicht auf sie, hat also auch gar keine Neigung, das Komplement an sich zu ziehen. — Ein Schema möge das veranschaulichen:

1.

Cholera*immun*serum ⟷ Vibrionen

Komplement

Hämolytisches Serum Rote Blutkörperchen

Ergebnis: *ungelöst*
(Komplement geht an die Verbindung Immunserum + Vibrionenaufschwemmung.)

2.

Normales Serum	Vibrionen	Ergebnis: gelöst. (Komplement ist frei für das hämolytische Serum.)
Komplement		
Hämolytisches Serum	Rote Blutkörperchen	

Zwei abgestimmte aufeinander eingestellte Körper vermögen also Komplement an sich zu ziehen, zu binden. —

Schon Bordet und Gengou erkannten, daß auch gelöstes Eiweiß Immunkörper zu erzeugen vermag, die mit dem bakterienfeindlichen Immunkörper gleichartig sind. Will man diesen durch Auszüge erzeugten Immunkörper auf seine Fähigkeiten gegenüber Bakterien prüfen, so muß man ihn auf Bakterien wirken lassen. Denn bringt man ihn mit den schon gelösten Auszügen zusammen, so ist von „Bakterienauflösung" nichts sichtbar zu machen. Mit dem Komplementbindungsverfahren aber kann man auch die Reaktion zwischen Immunkörper und Bakterienauszug leicht sichtbar machen, ebenso wie damit die Reaktion des gegen gelöstes Eiweiß gerichteten Immunkörpers erkannt werden kann.

Aufmerksam geworden durch Versuche Moreschis, haben dann Neißer und Sachs ihre Verfahren zur Eiweißunterscheidung ausgearbeitet. Sie konnten zeigen, daß mit der abgestimmten Komplementbindung Eiweiß in viel größeren Verdünnungen zu erkennen ist als mit dem Ausflockungsverfahren.

Man verwandte demnach statt der früher benutzten Bakterienaufschwemmungen Auszüge aus Bakterien, also in Lösung gebrachte Bakterienbestandteile.

Serum eines Typhuskranken gab mit Typhusbazillenauszug eine Komplementbindung. Die Versuchsanordnung ist immer wieder dieselbe: Das Krankenserum wird mit dem Typhusbazillenauszug und frischem Meerschweinchenkomplement zusammengemischt und einige Zeit bei 37⁰ belassen. Dann wird ein komplementloses, Hammelblutkörperchen lösendes Serum und Hammelblutkörperchen hinzugefügt. Handelt es sich um Typhus, so tritt keine Auflösung der Blutkörperchen ein; denn das Komplement ist durch die aufeinander eingestellten Stoffe (Krankenserum + Bazillenauszug) vorher gebunden, ausgeschaltet. Ein normales Serum mit Typhusbazillenauszug gibt keine Komplementbindung, löst also die Blutkörperchen auf.

Wenn ein Krankenserum mit einem Typhusbazillenauszug eine Komplementbindung gibt, so ersieht man daraus, daß dies Serum abgestimmte, auf den Auszug eingestellte Stoffe enthält, der Kranke also an einer Ansteckung mit dem Erreger leidet, aus dem der Auszug gewonnen ist. Es kann somit auf diesem Wege eine Diagnose gestellt werden.

Man kann aber auch einen umgekehrten Weg einschlagen. Dann muß man von einem bekannten tierischen Immunserum ausgehen. Gibt ein solches Immunserum, das beispielsweise auf Meningokokken eingestellt ist, mit einer menschlichen Flüssigkeit eine Komplementbindung, so sind dadurch in dieser Flüssigkeit gelöste Meningokokkenbestandteile nachgewiesen. — —

Tuberkulose: Dieses umständliche, aber elegante Verfahren ist dann auch bei der Tuberkulose angewandt (Bordet, Gengou u. a.). Wassermann und Bruck mischten Tuberkulin mit Auszügen aus tuberkulösen Organen. Dabei sollte Komplementbindung eintreten, während eine solche beim Mischen von Tuberkulin und Auszügen aus normalen Organen ausbleiben sollte. Derart wollten sie in den tuberkulösen Organen Antituberkulin nachgewiesen haben. Ebenso mischten sie Tuberkulin (= Bazillenauszug) und Serum von tuberkulösen und gesunden Menschen. Die Ergebnisse dieser Versuche und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen haben sich nicht bestätigt.

Die Probe hat für Tuberkulose wohl erst Bedeutung erlangt, als Much und seine Mitarbeiter (Leschke, Altstaedt u. a.) mit ihrer Hilfe die Partialantigene des Tuberkelbazillus untersuchten und wichtige, aufklärende Feststellungen machten. Zeigte es sich doch, daß Tuberkulöse wie Tuberkuloseimmunisierte meistens nicht alle Antikörper gegen die vier Partialantigene des Tuberkelbazillus (Reintuberkulin, Eiweiß, Fettsäurelipoid, Neutralfett) besitzen, sondern häufig nur einen oder den anderen. Ein Serum, das nicht die Summe der Partialantikörper besitzt, ist kein vollkommenes Immunserum. Die Prüfung gegen Bazillenaufschwemmung genügt nicht, um ein Urteil über den Wert eines Immunserums abzugeben.

Diese wichtigen Feststellungen mit ihrer begleitenden Fülle von Schlußfolgerungen und neuen Problemen sind auch auf alle anderen Erreger, seien sie säurefest oder nicht, zu übertragen.

Mit der Komplementbindung konnten fernerhin die verwandt-

schaftlichen Beziehungen der Tuberkelbazillen mit anderen Säurefesten dargetan werden (Much, Deilmann u. a.). Auch konnte man mit ihrer Hilfe sicher erkennen, wie der Antikörpergehalt im Serum tuberkulöser Menschen ständig wechselt, nicht nur von Tag zu Tage, sondern sogar während des Tages.

Kann man bei akuten Krankheiten eine biologische Reaktion für die Diagnose einer bestehenden Krankheit verwenden, so ist das bei der Tuberkulose sehr schwer. Wir unterscheiden hier ja tätige und schlummernde Tuberkulose (aktive und inaktive = in Schach gehaltene). Auf die Unterscheidung beider Formen kommt es der Klinik besonders an. Aber schließlich kann eine Reaktion immer nur sagen, daß ein Wechselspiel da ist oder da war. Wir werden also sehr wohl bei vorhandener Tuberkulosekomplementbindung sagen können, daß hier ein Wechselspiel vorgelegen haben muß, aber bei dem langsamen Verlaufe kaum, ob es noch im Gange ist, oder vorübergehend oder dauernd zur Ruhe gekommen ist.

Mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit wird jede neue Reaktion bei Tuberkulose als ein Unterscheidungsmittel zwischen tätiger (aktiver) und untätiger (inaktiver) Tuberkulose angesprochen. Nun liegt es aber schon im Wesen der untätigen (inaktiven) Tuberkulose, daß auch bei ihr Reaktionskörper vorhanden sein müssen. Ganz gewiß im Augenblick des Übergangs aus dem tätigen Zustande und in der ersten Zeit des untätigen. Diese Zeit wird sich aber über Jahre erstrecken können. Und dann werden, wenn ein erneuter Herdausbruch zu befürchten ist, auch die Reaktionskörper verstärkt auftreten. Endlich nehmen wir häufig von außen Bazillen auf, die die Abwehrkräfte auf den Platz rufen. Deshalb hat auch bisher keine Reaktion die Hoffnungen, man könne mit ihr aktive und inaktive Tuberkulose unterscheiden, erfüllen können.

Auch über die Komplementbindung hatten sich die meisten Kliniker, Praktiker und unvoreingenommenen Wissenschaftler in diesem Sinne geeinigt. Indessen treten neuerdings wieder englische und amerikanische Untersucher für sie ein (Wedel, Punch, Watkins und Boynton, Petroff u. a.). Das Bestechende sind die großen Zahlen, mit denen die Untersucher arbeiten (6000 Fälle und mehr). Benutzt werden lebende oder tote Tuberkelbazillen. Während einige Untersucher sehr zuversichtliche und bestimmte Schlüsse ziehen, sind doch andere wieder vorsichtiger. Und nach meinen Erfahrungen ist hier größte Vorsicht am Platze. Darin

wird man indessen den Verfassern ohne weiteres zustimmen, daß ein besonderer Wert auf die Technik gelegt werden muß und daß alsdann die Reaktion als solche durchaus spezifisch ist, d. h. spezifisch für Tuberkulosereaktionsstoffe, für einen Tuberkulosereiz. Diese Spezifität sagt aber nichts über Aktivität und Inaktivität.

Als besonders brauchbares Antigen wird vielfach das von Besredka angeführt, das durch Züchtung auf seinem Eiernährboden gewonnen wird.

Ein abgeändertes Verfahren hat Hekmann eingeführt. Er benutzt Alttuberkulin mit einer Kaseinlösung. Die Ausschläge stimmen bei ihm mit der Pirquetschen Reaktion überein. Bei 40% von klinisch Gesunden war die Reaktion vorhanden. Dies Ergebnis würde also unsere Auffassung bestätigen.

Boquet und Nègre verwenden sogar lediglich ein reines Fettlipoidgemisch aus Tuberkelbazillen als Antigen und beweisen dadurch zum mindesten aufs glänzendste das Dasein der Antifettlipoide. Auch sie wollen damit sogar aktive und inaktive Tuberkulose unterscheiden. Mehr könnte man von einem Fettantikörper wahrlich nicht verlangen!

Lepra. Auch bei der Lepra wurden grundlegende Feststellungen gemacht. Konnte man doch zeigen, daß bei Leprösen der Partialantikörper gegen Neutralfett (Nastin) zumeist fehlt, und daß er sich unter der Behandlung mit Nastin bildet. Mit der Zunahme des Fettantikörpers geht die Heilung Hand in Hand. Das Komplementbindungsverfahren sagt uns also, welcher Partialantikörper im Augenblicke fehlt und gebildet werden muß (Much).

Wurmkrankheiten. Bei Bandwurmkrankheiten wies K. Meyer komplementbindende Serumkräfte nach, und zwar ebenfalls wieder gegen die Lipoide der Bandwürmer. —

Das Verfahren ist somit für die wissenschaftliche Forschung sehr wichtig geworden. Als Grundlage einer abgestimmten Behandlung ist es bei den chronischen Krankheiten, vor allem der Tuberkulose nicht brauchbar.

Die Komplementbindung ist es gewesen, die zuerst einwandfrei die Fähigkeit bakterieller Lipoide, Antikörper zu bilden, nachwies (Much, Citron, K. Meyer, Bergel für die Lipoide im engeren Sinne, Much, Kleinschmidt für Neutralfette).

Es wird immer wahrscheinlicher, daß überhaupt die Komplementbindung hauptsächlich eine Reaktion der Lipoide ist, eine

Antilipoidreaktion. Wenn wir die Lyse als eine solche ansprechen, so wäre das selbstverständlich. Umgekehrt beweist die Komplementbindung, wenn sie eine Antilipoidreaktion ist, daß auch die Lyse eine Reaktion der Lipoide ist. Die Lipoide des Erregers reizen zur Bildung des spezifischen Antilipoids, das dann fähig ist, auf Erregerlipoide zu wirken und somit den Erreger zu schädigen. Jedenfalls trifft diese Auffassung zu für die Mehrzahl der Antikörper gegen natürliche Antigenmischungen.

* * *

Diagnostisch wird das Verfahren in der Praxis verwendet:

1. Zur Eiweißunterscheidung (Neißer und Sachs).
2. Zur Erkennung der Echinokokkenerkrankung.
3. Zur Tuberkulosefeststellung. Im Kindesalter selbstverständlich brauchbar, da hier die Zeit des Wechselspiels noch überblickbar ist.

Es kann aber auch, wenn andere Verfahren versagen, zur Diagnose ansteckender Krankheiten benutzt werden. Nur muß man mit ihm etwas vorsichtig sein, da eine Komplementbindung auch durch unabgestimmte Vorgänge zustande kommt (s. später) und dadurch die abgestimmte Komplementbindung durchkreuzt oder verwischt werden kann. Zur Beurteilung der Probe gehört überhaupt eine besondere Ausbildung.

Technik.

1. Die Eiweißunterscheidung.

Die Komplementbindung ist eine Ergänzung der Ausflockungsprobe. Wo diese versagt, kann man mit der Komplementbindung noch Eiweiß nachweisen. Hier sei das Verfahren nur kurz angedeutet.

Das Komplement (frisches Meerschweinchenserum) wird vorher gegen die doppelt lösende Menge des hämolytischen Serums ausgewertet. Das hämolytische Serum stammt von Kaninchen, die mit Rinderblutkörperchen vorbehandelt wurden. Das Komplement wird in der 1½—2fach lösenden Menge angewandt.

Alsdann wird das Antiserum, beispielsweise das gegen Menschenblut gerichtete Serum, ausgewertet, und zwar gegenüber je 0,0001 ccm Menschenserum. Dabei zeigt sich meist wieder ein Optimum, indem das Serum in den dickeren Mengen (0,1) meist nur schlechte Komplementbindung gibt. Diese tritt erst in bestimmten Verdünnungen ein. Findet man beispielsweise, daß 0,02 Antiserum gerade noch eine positive Reaktion mit 0,0001 ccm Menschenserum gibt, so verwendet man das 1½—2fache dieser Menge, also etwa 0,03—0,04 ccm Antiserum.

Nun wird diese so festgelegte Gebrauchsmenge geprüft gegen fallende Mengen des Menschenserums. Wir finden dabei beispielsweise, daß 0,00001 ccm Menschenserum noch mit der festgelegten Antiserummenge eine Reaktion gibt.

Alsdann kommt der Hauptversuch mit dem Auszuge aus dem zu untersuchenden Blutflecken. Eine Kontrollreihe überzeugt uns, daß der Auszug allein — ohne Antiserum — keine Hemmung der Hämolyse gibt. Er wird in absteigenden Mengen geprüft. Etwa so:

0,1	ccm	Auszug +	Komplement 0,1 +	Antiserum 0,03
0,05	"	"	"	"
0,02	"	"	"	"
0,01	"	"	"	"
0,005	"	"	"	"
0,002	"	"	"	"
0,0001	"	"	"	"

Die Mischungen kommen 1 Stunde bei 37°. Dann wird das hämolytische Serum + 5% gew. Rinderblut hinzugefügt. Findet man beispielsweise, daß 0,01 ccm des Auszuges noch mit der festgelegten Gebrauchsmenge des Antiserums eine Komplementbindung gibt, so kann man die Diagnose auf Menscheneiweiß stellen. Den Auszug kann man sich wieder wie bei der Ausflockungsprobe durch die Kochprobe auf etwa 1 : 1000 einstellen.

2. Die Echinokokkenfeststellung

schließt sich eng an die Technik der Luesprobe an und soll deshalb im Anschlusse an diese besprochen werden.

3. Die Feststellung ansteckender Erkrankungen.

Im wesentlichen unterscheidet sie sich nicht von der Luesprobe. Die Grundzüge seien hier kurz besprochen, dann können wir bei der Beschreibung der Luesreaktion darauf verweisen. Will ich beispielsweise das Serum auf abgestimmte Stoffe gegen Tuberkelbazillen untersuchen, so habe ich dazu 5 Anteile nötig.

1. Menschensera (1/2 Stunde erhitzt auf 56°).
2. Auszug aus Tuberkelbazillen oder eine Tuberkelbazillenkultur in flüssigem Nährboden (Besredka).
3. Komplement (0,1 ccm frisches Meerschweinserum).
4. Hämolytischer Ambozeptor (1 ccm des Drei- bis Vierfachen der lösenden Mindestmenge).
5. 5% Hammelblutkörperchen (1 ccm).

Ein wichtiger Vorversuch ist die Auswertung des Auszuges, der für alle Auszüge gleich ist. Derselbe Grundsatz gilt also auch für die Partialantigene. Jedes Antigen, ob Voll- oder Partialantigen, ist zuerst auf Selbsthemmung zu prüfen.

Alle derartigen Auszüge, Aufschwemmungen und Partialantigene vermögen schon für sich allein Komplement zu binden. Es ist deshalb sehr wichtig, die größte Menge festzustellen, die noch kein Komplement zu binden imstande ist. Von dieser Menge benutzt man dann für den Hauptversuch die Hälfte.

Die Prüfung auf Selbsthemmung geschieht in der Weise, daß ich fallende Mengen des Auszuges mit Komplement zusammenbringe.

1. 0,1 ccm Bazillenauszug + Komplement (0,1 ccm)
2. 0,2 " " "
3. 0,3 " " "
4. 0,4 " " "
5. 0,5 " " "
6. 0,6 " " "
7. 0,7 " " "

Die Röhrchen werden auf 3 ccm aufgefüllt und 1 Stunde bei 37° gelassen. Dann wird hämolytisches Serum und die dazu gehörigen Hammelblutkörperchen hinzugefügt. Ich finde dann beispielsweise folgendes Ergebnis:

1. +++ 5. +
2. +++ 6. 0
3. +++ 7. 0
4. +++

0,4 ccm des Auszuges würde also die Auflösung der roten Blutkörperchen noch nicht hemmen. 0,5 ccm dagegen vermag schon allein für sich (ohne Zusatz des Immunserums) Komplement zu binden. Wir würden also für den Hauptversuch die Hälfte der noch nicht hemmenden Menge, also 0,2 ccm benutzen.

Nun erst kann man den Hauptversuch ansetzen.

Die Menschensera benutzt man in den Mengen von 0,1 und 0,2 ccm, wobei man sich gleichzeitig überzeugt, daß die doppelte Menge des Serums ohne den Auszug nicht für sich allein Komplement bindet.

Ein derartiger Hauptversuch würde sich folgendermaßen darstellen:

	+ Komplement	Tuberkelbazillenauszug		1 ccm hämol. Ambozeptor + 1 ccm 5% Hammelblutkörperchen	Ergebnis
1. Fragl. Serum 0,1	0,1	0,2	1 Stunde bei 37°	"	0
2. Fragl. Serum 0,2	"	"		"	0
3. Fragl. Serum 0,4	"	—		"	+++
4. Normalserum 0,1	"	0,2		"	+++
5. Normalserum 0,2	"	"		"	+++
6. Normalserum 0,4	"	—		"	+++
7. Sicher positives Serum 0,1	"	0,2		"	0
8. " 0,2	"	"		"	0
9. " 0,4	"	—		"	+++
10. —	"	0,4		"	+++
11. —	"	—		"	+++
12. —	—	—		"	0

0 = keine Hämolyse = positive Komplementbindungsprobe.
+++ = vollkommene Hämolyse = negative Komplementbindungsprobe.

Das lösende Serum + Hammelblut wird vor dem Zusatz eine Stunde bei 37° belassen, um eine gegenseitige Bindung des Ambozeptors mit den Blutkörpern herbeizuführen (Sensibilisierung).

B. Die Luesprobe (Wassermann-Brucksche Reaktion).

Wesen und Bedeutung.

Der Wassermann-Bruckschen Reaktion ist es eigenartig ergangen. Alle Grundvorstellungen erwiesen sich nach und nach als irrig, sie verdankt ihre Entstehung einem Irrtum. Aber dem blind waltenden Zufall gefiel es, sich des Irrtums zu bedienen, und, ihn umbiegend, die Wissenschaft um eine glückliche Erfindung, man kann auch sagen: eine Glückserfindung zu bereichern.

Bei der Reaktion ist es wissenschaftliche Pflicht, eine Ungerechtigkeit, wie solche in der Wissenschaft ja besonders häufig vorkommt, zu berichtigen oder sie jedenfalls festzustellen. Die Reaktion läuft immer als Wassermannsche Reaktion. Die Idee gab Wassermann, aber die Auffindung der Technik, die in diesem Falle besonders wichtig war, eben weil es sich um eine Glücksreaktion handelt, die keinesfalls der Idee entsprach, war Sache Brucks. Seine Technik ist noch die Grundlage aller Luesreaktionen.

Da die Syphilisspirochäten nicht in Reinkultur erhältlich waren, gingen Wassermann und Bruck von dem Gedanken aus, spirochätenhaltiges Gewebe, etwa die Leber eines luischen Fötus, sozusagen als Reinkultur zu benutzen und daraus einen Auszug zu gewinnen. Ein solcher wässeriger Auszug mit Luikerserum zusammengebracht, sollte dann eine Komplementbindung geben, ebenso wie ein Typhusbazillenauszug mit Typhuskrankenserum eine Komplementbindung gibt.

Die Komplementbindung trat wunschgemäß ein.

Bald aber zeigte sich, daß der Auszug nicht wässerig zu sein braucht, daß vielmehr alkoholische Auszüge ebenso gut sind. In den Alkoholauszug gehen hauptsächlich Lipoidstoffe über. Wollte man also an der Annahme einer abgestimmten Probe festhalten, so mußte man die Reaktion auf einen abgestimmten aus den Spirochäten ausgezogenen Lipoidstoff zurückführen, wie ja auch Lipoide der Tuberkelbazillen eine abgestimmte Reaktion geben.

Auch das trifft nicht zu. Um so mehr verfiel man auf Haarspaltereien, die aber die Sprache der weiteren Feststellungen nicht

vertrugen. Denn es zeigte sich, daß ein brauchbarer Auszug gar nicht aus einem spirochätenhaltigen Gewebe hergestellt zu werden braucht: es lassen sich dazu ebensogut beispielsweise normale Menschenherzen benutzen. Doch nicht nur Menschenherzen, sondern auch Meerschweinherzen sind brauchbar. Zwar eignet sich nicht jedes Menschenherz, aber auch nicht jede luische Leber. Besitzt man indessen einen brauchbaren Menschenherzauszug, so können die damit erhaltenen Ergebnisse noch besser sein als die mit Leberauszug.

Es wird also aus den Geweben ein durchaus unabgestimmter Stoff ausgezogen. Als man danach suchte, diesen Stoff näher zu kennzeichnen, fand man, daß bestimmte chemische Körper ebenfalls mit Syphilitikerserum eine Komplementbindung geben können, so z. B. gallensaure Salze, Lezithin, Seife. Diese mehr oder weniger chemisch gut gekennzeichneten Stoffe haben zwar den Organlipoidauszug nicht zu ersetzen vermocht, da ihre Wirkung unsicherer ist, immerhin aber geben sie bedeutsame Fingerzeige.

Die Reaktion beruht also auf dem Zusammentreten eines im Luikerserum vorhandenen Stoffes mit Stoffen des Organauszuges. —

Da sich der Stoff des Organauszuges als völlig unabgestimmt erwies, so konnte schon aus diesem Grunde ein Vergleich mit der abgestimmten Komplementbindung (Typhusserum + Typhusbazillenauszug) nicht aufrecht erhalten werden. Es mußte sich dann folgerichtigerweise weiter fragen, ob nicht auch der Serumstoff bei anderen Krankheiten nachweisbar sei.

In der Tat konnte gezeigt werden, daß die Reaktion auch bei anderen Krankheiten vorkommt. Vor allem bei Lepra und Frambösie, ferner bei Malaria und Scharlach. Auch bei Geschwülsten ist sie manchmal zu finden.

Meine Befunde bei Malaria hat man unumwunden zugegeben; gegen die bei Scharlach setzte man anfänglich Himmel und Hölle in Bewegung, wobei man sich all der bekannten wissenschaftlichen apodiktischen Urteile und persönlichen Aufmerksamkeiten bediente, bis man sich endlich mit ihnen stillschweigend abfinden mußte. Auch bei anderen Protozoenkrankheiten ist die Probe positiv, z. B. im Liquor bei epidemischer Kinderlähmung (Schottmüller).

Wie kommt nun die Reaktion zustande, da sie doch nicht abgestimmt ist?

Elias, Neubauer, Porges und Salomon fassen sie als eine unabgestimmte kolloidale Fällungsreaktion auf. Daß Kolloide, die miteinander eine Fällung geben, Komplement binden können, ist bekannt. Man dachte sich demnach den Vorgang bei der Luesreaktion so, daß gewisse lipoidartige Kolloide des Auszuges mit den Globulinen des Serums eine Fällung geben. Diese Globuline sollen im Luesserum (und im Serum bei anderen positiv reagierenden Krankheiten) eine größere Labilität besitzen und dadurch eine größere Fällungszone verursachen: Bei der Fällung wird das Komplement gebunden. Jacobsthal will die Fällung im Ultramikroskope sehen, was von Bruck bestätigt, von anderer Seite bestritten wurde. Auch Bruck kam zu dem Schlusse, daß die Reaktion ein chemisch-physikalischer Vorgang sei, bei dem es zu einer Komplementadsorption komme. Bei der Lues träten Organbestandteile in das Blutserum über, die mit gleichsinnigen oder nahe verwandten Stoffen eines Organauszuges Fällung gäben.

Eine andere Auffassung (Weil und Braun) löst diesen Zusammenhang mit der Immunitätslehre nicht. Danach wäre die Reaktion durch Immunkörper hervorgerufen, nur daß diese Immunkörper nicht durch Spirochätenbestandteile, sondern durch eigene Körperzellenbestandteile hervorgerufen würden. Man könnte sich die Sache so vorstellen, daß unter dem Einflusse des Syphiliserregers Körperzellenbestandteile in den Kreislauf gelangen, die sonst in ihm nicht vorhanden sind. So könnten beispielsweise Leberzellenbestandteile (als Blutfremdes) ins Blut gelangen. Und gegen diese, im Kreislauf fremden Organbestandteile würden nun Immunkörper gebildet. Diese Immunkörper gäben dann mit Organauszügen, in denen die wesentlichen Bestandteile derartiger Körperzellen enthalten sind, eine abgestimmte Komplementbindung. Diese Komplementbindung wäre abgestimmt, sofern es sich dabei um den Nachweis echter Immunkörper handelt; sie wäre aber nicht abgestimmt für Lues; denn die Antikörper sind nicht durch Spirochätenbestandteile hervorgerufen. Bei anderen Krankheiten, wo ebenfalls Körperzellenbestandteile ins Blut übergehen, würden deshalb ebenfalls diese Immunkörper gegen Körperzellenbestandteile gefunden werden können, wie das ja auch tatsächlich der Fall ist.

Auf dieser Auffassung fußen auch die neuesten Feststellungen, vor allem die von Wassermann selber. Er nimmt

an, daß es sich um eine reine Lipoidantikörperreaktion gegenüber Organlipoiden handelt und will das bewiesen haben.

Schon Berczeller und Schillinger hatten erwiesen, daß nicht nur das Antigen ein Lipoid ist, sondern auch im Serum „Ambozeptorlipoide“, d. h. Lipoidantikörper eine Rolle spielen. Die Abgestimmtheit wird sich über alle Lipoide mit ähnlicher Struktur erstrecken. Nun steht aber das Spirochätenlipoid den Phospatiden (Kuorin und Lezithin) nahe. Diese sind aber auch in den Zellen. Zerfallen also unter dem Spirochäteneinfluß Zellen, so können sich die Antilipoide sowohl gegen die Zell- wie gegen die Spirochätenlipoide richten. Und umgekehrt, Antilipoide, die sich gegen die Spirochätenlipoide bilden, können sich auch gegen Zell-Lipoide richten. Diese zweite Möglichkeit ist wohl im Körper die erste Ursache der Antilipoidbildung, wie sie auch eine Ursache des Zellzerfalles sein könnte.

Diese Auffassung verbindet die Meinung derer, die die Reaktion auf Antilipoide gegen Spirochäten und derer, die sie auf Antilipoide gegen Organlipoide zurückführen.

Durch Lezithineinspritzungen kann man auch bei Tieren in deren Organen Stoffe nachweisen, die mit Luesantigen eine Komplementbindung geben. Das Luesantilipoid ist gegen fast alle Zellipoide wirksam, während andere (heterophile Antikörper) nur auf bestimmte (H. Schmidt).

Daß die Labilität der Serumglobuline für die Reaktion selber eine Rolle spielt, steht fest. Man betont mit Recht, daß beim Lipoidabbau Fettsäuren abgespalten werden, wodurch die Alkaleszenz des Blutes abnimmt. Dadurch können die Globuline labilisiert werden und nun ihrerseits die W. B. R. veranlassen (H. Schmidt).

Demnach sind die Ausflockungen nicht der erste, sondern der zweite Akt, entstanden aus einer abgestimmten Antilipoidreaktion: Die Antilipoide bei Lues, nur zuerst hervorgerufen durch die Spirochäte, dann aber der Hauptsache nach durch die Organzellen, die entweder durch die Antispirochätenlipoide zerstört werden oder mehr durch die Lebenstätigkeit der Spirochäten. Beide Lipoidarten nahe verwandt, auch verwandt mit tierischen Organzellipoiden, daher die Reaktionsbreite des Antilipoids (der Lipoidantikörper). Vor allem bei den alten Luesformen spielen die Lipoide der zerfallenen Zellen wohl die einzige Rolle.

Ob nun das Antilipoid an Eiweiß geknüpft ist oder nicht (Wassermann), ist für die Grundfragen belanglos.

Daß die Abgestimmtheit des Antilipoids bei Tuberkulose viel enger ist als bei Lues, erklärt sich mühelos. Denn die Zelllipoide stehen den Lipoiden der Säurefesten nicht nahe. Diese sind ganz etwas anderes als Lezithin und Kuorin.

Immerhin hat aber auch die einseitige Auffassung, die damit rechnet, daß lediglich die zerfallenden Organzellen, als Ausdruck der syphilitischen Gewebsschädigung, die Antilipoide bilden, Berechtigung.

Auffällig waren Befunde, die einen Einfluß von Eiweißendprodukten auf die W. B. R. feststellten (Embden und Much).

Bei Alkaptonurikern findet sich, kommend und gehend, positive Wassermannsche Reaktion. Durch Zufuhr von Thyrosin wird die vorher negative Wassermannsche Reaktion in eine positive umgewandelt (Söderbergh).

Wahrscheinlich muß man hier an eine mittelbare Wirkung, eben über Lipoide oder Antilipoide denken.

* *
*

Nun zur klinischen Bedeutung, zuerst zur diagnostischen. Handelt es sich auch um eine in weiten Grenzen gültige Probe, so hat sie erfahrungsgemäß für die Feststellung der Syphilis hervorragenden Wert, wenigstens in unseren Breiten. Denn der positive Ausfall bei anderen Krankheiten stört kaum. Frambösie kommt für unsere Breiten nicht in Betracht. Lepra ist klinisch leicht von Lues zu trennen, ebenso Malaria, wenigstens in der Fieberzeit. In der fieberfreien Zeit ist die Reaktion eines Malariakranken für Syphilis allerdings überhaupt nicht oder mit größter Vorsicht zu verwerten. Und beim Scharlach ist die Probe immer nur kurze Zeit während der Erkrankung positiv, sie klingt ebenso schnell ab, wie sie entsteht. Ist der Scharlach überstanden, so verschwinden auch die reaktionmachenden Stoffe aus dem Blute, nachdem sie darin überhaupt nur kurze Zeit vorhanden waren.

Demnach ist eine positive Probe bei richtiger Kenntnis und Würdigung ihres Zustandekommens für die Syphiliserkennung von erheblicher Bedeutung. Indessen soll man nicht einzig und allein auf Grund der Serumreaktion eine Syphilis feststellen wollen. Seinen Wert bekommt das Verfahren erst dann, wenn

es mit der klinischen Beobachtung zusammengeht, wenn die Klinik die Serumprobe und die Serumprobe die Klinik kontrolliert.

Ebenso wie die Immunitätsproben, so ist auch die Wassermann-Brucksche Probe in erster Linie ein Hilfsmittel für den Kliniker.

Die Häufigkeit des Ausfalles ist je nach dem Auftreten von Erscheinungen in den einzelnen Zeitabschnitten der Lues verschieden. Etwa fünf Wochen nach der Ansteckung erscheinen die Stoffe im Blute und bleiben darin fast in 100% während des Bestehens frischer Erscheinungen nachweisbar. Die Reaktion ist ferner fast stets vorhanden bei Paralyse, im Serum wie im Liquor. Bei Tabes ist sie im Serum nicht ganz so oft positiv wie bei Paralyse; im Liquor dagegen in fast 100%, insofern man nicht das gewöhnliche Verfahren, sondern das bei mir von Hauptmann erweiterte anwendet. Die Reaktionskörper sind bei Tabes nur in geringerer Menge als bei Paralyse vorhanden. Fast 100% fanden wir auch bei Aortenerkrankungen (Aneurysma, Aortitis, Arteriosklerose, Aorteninsuffizienz), wenn auch der eigentliche Entzündungsvorgang schon längst abgelaufen war. Auch Lues hereditaria gibt einen sehr hohen Prozentsatz. Im Liquor kann zuweilen die Reaktion stärker sein als im Serum.

Anders verhält sich die Zeit, wo die Lues keine festen Erscheinungen macht. Man sollte bei einer Statistik überhaupt nicht die Zeitabschnitte zusammenstellen, sondern mehr auf erscheinungslose und erscheinungsbehaftete Zeiten achten. Für die erscheinungslosen Zeiten kommt es sehr darauf an, wie der Körper dem Erreger entgegengetreten ist. In den besser gestellten Ständen findet man in dieser Zeit viel häufiger fehlende Reaktion als in den schlecht gestellten Kreisen. Möglich, daß das mit besserer klinischer Behandlung zusammenhängt; möglich aber auch, daß es einfach durch die bessere Ernährung und die geringeren körperlichen Anstrengungen der gut gestellten Stände verursacht wird. Eine brauchbare Allgemeinstatistik über die erscheinungslose Zeit kann deshalb nicht gegeben werden. Mir selbst sind etwa 90 000 Fälle von Wassermannschen Reaktionen durch die Finger gegangen. Aber gerade daraus kann ich mir ein Urteil bilden, wie wenig einheitlich das Verhalten in der sogenannten „Latenz“ ist. Man findet, wenn man alles zusammenwirft, etwa 50% positive Ausfälle.

Auf alle die wissenschaftlich wichtigen Feststellungen, die mit der Probe erhoben werden konnten, einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieses Buches. Nur einige herausgegriffene Hinweise: So erkannte man, daß die Kinder luischer Eltern von der Mutter her syphilitisch sind. Die Mütter sind keineswegs immun, sondern syphilitisch. — Durch Untersuchungen ganzer Familien wurde oft noch ein Zusammenhang der Lues mit Nerven- und Geistesstörungen nachgewiesen, den man früher nur ahnen konnte. — Starke Ausfälle im Liquor cerebrospinalis sprechen fast ausnahmslos für Paralyse; schwache für Tabes; und ganz schwache für Lues cerebrospinalis. — Auch bei paroxysmaler Hämoglobinurie ist die Probe fast stets positiv. — Für die Ammenuntersuchung, die gerichtliche Medizin, überhaupt für alle Fälle, wo Luesverdacht vorliegt und Lues geleugnet wird, leistet sie Dienste. — Für die Lebensversicherung kommt die Reaktion dann in Frage, wenn Lues geleugnet wird und man mit ihrer Hilfe eine luische Ansteckung feststellen will.

Alles in allem: die Reaktion deutet nicht bestimmte Krankheitserscheinungen, sondern eine allgemeine Veränderung des Körperzustandes. Finden wir bei einer luesverdächtigen klinischen Erscheinung die Probe positiv, so kann dadurch noch nicht die bestehende Krankheitserscheinung mit Sicherheit auf Lues zurückgeführt werden, vielmehr sehen wir lediglich, daß der Körper irgend einmal mit Lues angesteckt war. Die biologische Feststellung gibt ein Urteil über den Allgemeinzustand; Sache des Klinikers ist es, dies allgemeine Urteil für die Beurteilung der fraglichen Krankheitserscheinung zu verwerten.

Ein negativer Ausfall der Probe will vorsichtig beurteilt werden. Er spricht den Träger nicht vom Luesverdachte los, denn wir sahen, daß in den erscheinungsfreien Zeiten die Probe sehr wohl negativ sein kann, ohne daß der Betreffende dauernd von Lues befreit wäre: mit dem Auftreten neuer Erscheinungen kann sie wieder positiv werden.

Auch bei geheilter Lues wird sie negativ. Ebenso nach eingreifender Behandlung. Im ersten Falle bleibt sie negativ; im zweiten kann sie später wieder positiv werden.

Für die Klinik ist der negative Ausfall demnach nur dann verwertbar, wenn er einen früher positiven Ausfall ablöst.

* *
*

Nun kurz zu dem Einfluß, den die Behandlung auf die Reaktion ausübt.

Dieser Einfluß ist verschieden, je nach dem Zeitabschnitt der Lues. Im Anfang kann durch eine Quecksilberkur der positive Ausschlag negativ gemacht werden. Aber nach einiger Zeit wird die Probe meistens wieder positiv. Auch Salvarsan macht den Ausschlag in diesem Zeitabschnitt negativ. Es wirkt in dieser Hinsicht kaum günstiger als Quecksilber. Der Einfluß ist erst nach einigen Wochen ersichtlich. Ein späteres Wiedererscheinen des Ausschlages wird durch eine Salvarsankur ebensowenig mit Sicherheit vermieden wie durch Quecksilber.

Ähnlich liegt die Sache im Stadium II. Im III. Stadium ist ein positiver Ausschlag weniger schnell durch Quecksilber und Arsen, aber sehr stark durch Jod zu beeinflussen. Manchmal wird die Probe schon 14 Tage nach einer gesteigerten Jodkur negativ. Die Reaktion kann dann jahrelang negativ bleiben. Durch sehr starke Jodkuren kann man selbst bei Tabikern die Probe im Blute negativ machen, ohne daß die Tabes als solche beeinflußt wird.

Will man sich über die Wirkung einer Behandlung vergewissern, so soll man das Blut nicht nur sofort nach Beendigung der Kur, sondern vor allem mehrere Monate danach prüfen.

Sieht man nun einesteils, daß Lues in der Zeit, wo sie Erscheinungen macht, fast immer einen positiven Ausfall der Probe setzt, und andernteils, daß durch die klinisch bewährten Behandlungsverfahren auch die biologische Probe verändert wird, so lag nichts näher, als die Luesbehandlung mit der Wassermannschen Probe in Verbindung zu setzen (Citron).

Man sagte sich: der positive Ausfall ist ein Zeichen dafür, daß noch wirksames Luesgift im Körper weilt. Diese Ansicht entbehrte jeder Grundlage, solange man die Probe als eine Immunitätsprobe (abgestimmte Stoffe gegen Spirochäten) auffaßte. Weist man durch die Probe abgestimmte Immunkörper gegen Spirochäten nach, so wäre es ein Humbug, den in diesem Falle günstigen positiven Ausfall in einen negativen zu verwandeln: man würde dadurch eine Verarmung an Immunkörpern herbeiführen.

Ganz anders steht dagegen die Sache, wenn man die Probe als den Ausdruck einer Gewebsschädigung auffassen muß, also vor allem als Zeichen dafür, daß Körperzellen zerfallen, deren Lipoide nun den Lipoidantikörper bilden. Dann

müßte es in der Tat die Aufgabe sein, einen positiven Ausfall in einen negativen zu verwandeln, d. h. dem Organzerfall Einhalt zu tun.

Allerdings ist ein Einwand zu machen: Ich sah, daß Leute in hohem Alter positiv reagierten, ohne nach ihrem Tode, der an anderen Krankheiten erfolgte, irgend eine Spur von bedrohlichen luischen Veränderungen zu zeigen. Diese alten Leute hatten also von ihrer Lues bis ins hohe Alter trotz der positiven Reaktion keine Beschwerden gehabt. Außerdem finden wir bei klinisch gesunden, gut behandelten Leuten zuweilen einen positiven Ausschlag der Wassermannschen Reaktion, der nicht weichen will. Wir müssen also annehmen, daß der Organzerfall in solchen Fällen nicht so weit zu gehen braucht, daß eine dauernde Schädigung des Körpers dadurch gesetzt wird.

Wie größere Aussprachen der letzten Zeit zeigten, ist keine Einstimmigkeit mehr vorhanden darüber, daß die Reaktion ein Urteil über den Wert der Behandlung abgeben könne. Ja, in Hamburg sprachen die Mehrzahl der Stimmen ihr diesen Wert ab. Manche Menschen, die trotz vorhandener Reaktion klinisch in bester Verfassung bleiben, müssen also offenbar von dem Wechselspiel Lipoid—Antilipoid nicht gestört werden. Auch da spielt gewiß die Gesamtanlage des Körpers eine entscheidende Rolle, eine Tatsache, die den alten erfahrenen Ärzten hinlänglich bekannt war.

Hier ist das letzte Wort noch nicht gesprochen. Möglich, daß sich in einem Jahrzehnt die bis vor einigen Jahren geltende Meinung auch hier gänzlich umstellt. Immerhin muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Reaktion bei frischen syphilitischen Erscheinungen stets vorhanden ist, ebenso bei der bösartigen Paralyse. Allerdings gibt es zu denken, daß nach jahrelang fehlender Reaktion doch Paralyse auftreten kann. Hier kann das entscheidende Wort erst dann gesprochen werden, wenn wir in die wirkliche Syphilisimmunität eingedrungen sind. Das ist ja mit der W. B. R. nicht möglich. Wohl aber mit den Spirochäten selbst, die jetzt ja züchtbar sind, und gegebenenfalls auch mit ihren Partialantigenen. Daß Partialantigene besonders berücksichtigt werden müssen, ist nach dem Gesagten selbstverständlich.

So müssen wir also auch einstweilen die Bedeutung für die Prognose vorsichtig formulieren. Früher nahm man an, jeder positive Ausschlag sage zum mindesten, daß ein augenblicklicher Mißstand im Körper vorhanden ist, der teils als solcher,

teils als ein Hinweis auf die späteren gefährlichen Nachkrankheiten bekämpft werden müsse. Sind diese Spätkrankheiten schon im Spiele, so ist die Probe im Liquor nur bei unklaren Anfängen für die Voraussage zu verwerten: Sehr starke Ausfälle verkünden beginnende Paralyse; bei schwachen kann der Zeiger noch zwischen Tabes und Paralyse schwanken.

Ein einzelner negativer Ausfall ist nur für den Augenblick als günstig anzusprechen. Wissen wir doch, daß ein durch Kuren oder sonstwie negativ gewordener Befund wieder positiv werden kann. Erst wenn jahrelang der Ausfall auch ohne vorangegangene Behandlung negativ bleibt, ist man einigermaßen sicher, wenngleich auch dann wieder ein Aufflackern eintreten kann. Um ganz sicher zu gehen, muß man deshalb die Reaktion so oft wie möglich wiederholen.

Der negative Ausfall sagt eben nichts anderes, als daß zurzeit keine Gewebsschädigung da ist. Ob noch irgendwo Spirochäten da sind, die später, sich vermehrend, wieder Organzerfall verursachen, sagt er nicht. Ebensowenig kann der positive Ausfall bei jahrelanger bester Gesundheit etwas über noch vorhandene inaktive Spirochäten und ihre etwaige Gefährlichkeit aussagen.

Technik.

Es ist fünferlei nötig:

1. Sera.
2. Auszug.
3. Komplement.
4. Blutlösendes Serum.
5. 5% gewaschene Hammelblutkörperchen.

Zu 1. Die Sera werden durch ½stündiges Erhitzen auf 56° im Wasserbade des Komplements beraubt.

Zu 3. Das Komplement wird von Meerschweinchen genommen. Man verwendet es in den Mengen 0,1 oder 0,05 (s. Hämolyse), am besten durch Herzpunktion. Dabei bleiben die Tiere am Leben, während sie sonst in widerwärtiger Weise entblutet werden.

Zu 4. und 5. Das blutlösende Serum wird in der drei- bis vierfach lösenden Menge verwandt (Auswertung siehe unter Hämolyse). Vor jedem Versuche ist es auf die zu benutzende 5%ige Hammelblutaufschwemmung einzustellen.

Zu 2. Das schwierigste ist die Herstellung des Auszuges. Man nimmt am besten einen wässerigen Auszug aus Lebern luischer Föten oder einen alkoholischen aus Menschenherzen.

Weder jeder wässerige Auszug aus luischen Lebern, noch jeder alkoholische aus Menschenherzen ist brauchbar. Handelt es sich aber um gute

Auszüge, so steht der alkoholische aus Menschenherzen dem wässerigen aus luischen Lebern in keiner Weise nach.

a) Der *Leberauszug* wird so hergestellt: Die Leber wird mit der vierfachen Menge Karbolkochsalzlösung verrieben und dann 1—2 Tage im Schüttelapparate geschüttelt. Nachdem die Verreibung durch ein Gazefilter gegossen ist, ist der Auszug gebrauchsfertig. Er wird dann ausgewertet, indem fallende Mengen von 0,2 bis 0,0125 geprüft werden gegen ein syphilitisches Serum, das mit bekannten brauchbaren Auszügen positiv reagiert. Ebenso wird er geprüft gegen ein Normalserum. Von den Seris verwendet man 0,2 ccm und 0,1 ccm Komplement, oder 0,1 ccm Serum und 0,05 ccm Komplement. Von dem Auszuge wird dann die Menge genommen, die mit Luesserum vollkommen positiv reagiert und von der die doppelte Menge weder allein noch mit normalem Serum eine Komplementbindung gibt.

Nehmen wir an, in unserem Falle sei das 0,04 ccm, so wird diese Versuchsmenge in einer großen Vergleichsreihe von mindestens 50 positiv reagierenden Seris und ebensoviel negativ reagierenden zugleich mit einem bewährten alten Auszuge geprüft. Reagiert der Auszug in allen Fällen offenkundiger Syphilis ebenso wie der alte brauchbare, so beweist er dadurch seine eigene Brauchbarkeit. Versagt er in einigen Fällen, so wird die Versuchsmenge verändert. Nutzt auch das nichts, so wird der Auszug verworfen.

b) Der *alkoholische Auszug* wird nach ähnlichen Grundsätzen hergestellt. Es wird ein Menschenherz im Verhältnis 1 : 4 mit Alkohol abs. verrieben und 24 Stunden geschüttelt. Dann bleibt der Alkoholauszug mit dem Organbrei *ständig in Verbindung*. Er setzt sich als klare Flüssigkeit über dem Organbrei ab. Durch längeres Stehen wird der Auszug oft wirksamer. Die klare Flüssigkeit wird für jeden Versuch von dem Organbrei abpipettiert. Sie wird zuerst auf ihr Vermögen, selbst Komplement zu binden, geprüft.

Versuchsprotokoll:

0,1	ccm	Auszug	+ 0,1 ccm	Komplement
0,2	"	"	"	"
0,3	"	"	"	"
0,4	"	"	"	"
0,5	"	"	"	"
0,6	"	"	"	"

Die Röhrchen werden auf 3 ccm aufgefüllt und kommen $1\frac{1}{2}$ Stunde bei 37^0. Dann wird blutlösendes Serum + Hammelblutkörperchen (= hämolytisches System) hinzugefügt. Zeigt sich dann, daß bei 0,5 ccm keine vollkommene, bei 0,4 ccm dagegen eine vollkommene Hämolyse eingetreten ist, so wird *die Hälfte dieser gerade noch lösenden Menge* zur weiteren Prüfung verwandt (s. S. 258).

Nun werden etwa 100 Sera, teils syphilitische, teils nichtsyphilitische mit der Versuchsmenge des Auszuges (in unserem Falle 0,2) geprüft. Gleichzeitig werden diese Sera mit einem brauchbaren alten Alkoholauszuge und einem wässerigen Luesleberauszuge untersucht. Gibt der zu prüfende Auszug gleiche Ausschläge wie diese, ist er brauchbar; gibt er schlechtere, wird er verworfen.

Um die Auszüge gleichmäßiger zu gestalten, hat man vorgeschlagen, sie zu verstärken. Es geschieht das durch Cholesterinzusatz (zu 10 ccm alko-

holischen Auszuges 1 ccm 1%ige alkoholische Cholesterinlösung). Geht man aber in der eben beschriebenen Weise vor, ist diese Verstärkung entbehrlich, ja sie macht die Ergebnisse zum Teile unsicherer.

Die Grundzüge des Hauptversuches sind alsdann ohne weiteres aus nebenstehendem Protokolle ersichtlich. Es sind dieselben, wie wir sie bei der abgestimmten Komplementbindung kennen lernten.

Das hämolytische System muß vorher genau ausgewertet sein. Jedes Reagens wird auf 1 ccm aufgefüllt, so daß im ganzen zum Schlusse 5 ccm Flüssigkeit in jedem Röhrchen sind.

					n. 1 St. bei 37° + hämolyt. System	Reaktion
0,2 ccm fragl. Serum	+	0,1 ccm Kompl.	+	0,2 ccm Auszug		o
0,1 „ „ „	+	„	+	„	„	o
0,4 „ „ „	+	„		„	„	+++
0,2 „ Luesserum	+	„	+	„	„	o
0,1 „ „	+	„	+	„	„	o
0,4 „ „	+	„	+	„	„	+++
0,2 Nichtsyph. Ser.	+	„	+	„	„	+++
0,1 „	+	„	+	„	„	+++
0,4 „	+	„			„	+++
—		„	+ 0,4	„	„	+++

+++ = Hämolyse.

Nimmt man luischen Leberauszug, so verwendet man 0,05 ccm Komplement und nur 0,1 ccm des Menschenserums und füllt dann jedes Reagens nur auf 0,5 ccm auf (im ganzen 2,5 ccm).

Anstatt bei 37° können die Röhrchen zur Komplementbindung auch im Eisschranke gehalten werden (Jacobsthal).

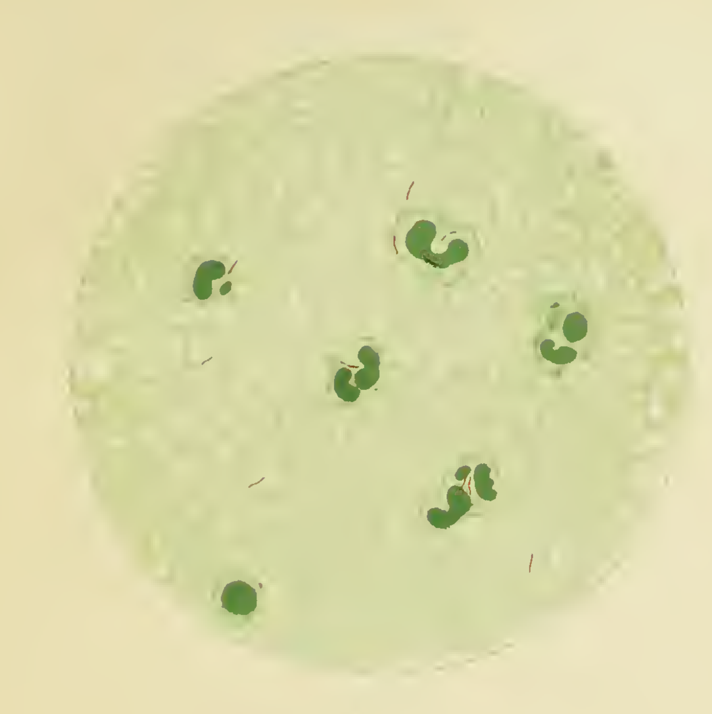
Die Beurteilung des Ausfalles der Reaktion ist meistens leicht. Doch tritt nicht immer vollkommene Hemmung der Hämolyse ein. Solche Reaktionen sind auch als positiv (schwach) zu bezeichnen, wenn die Kontrollen gelöst sind, doch können sie einmal Schwierigkeiten machen. Übung gibt hier allein das Richtmaß des Urteils.

Sehr erleichtert wird die Beurteilung der Reaktion, wenn viele Sera zugleich geprüft werden, wie das an großen Krankenhäusern der Fall ist. Ein Serum kontrolliert das andere, und die Klinik kontrolliert die Reaktion. Am besten ist es, die Reaktionen mit mindestens 2 Auszügen zu machen.

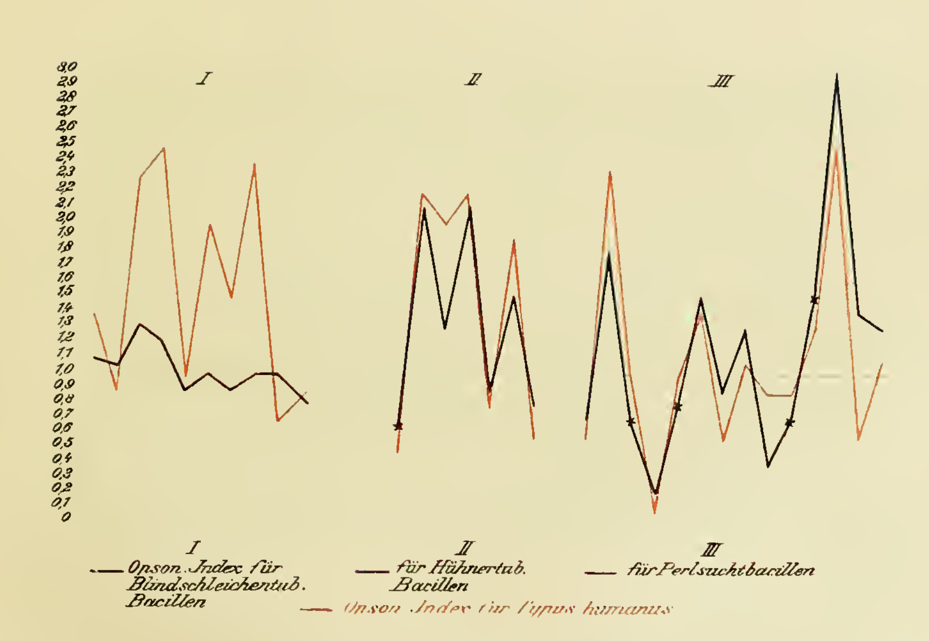
Überhaupt sollte die Reaktion nur dort geprüft werden, wo fortwährende serologische und klinische Kontrollen möglich sind.

Ebenso wie das Blutserum wird auch der Liquor cerebrospinalis geprüft, nur daß dieser, da er kein Komplement enthält, nicht auf 56° erhitzt zu werden braucht.

Bei Tabes und Lues cerebrospinalis bekommt man aber mit der üblichen Prüfungsmenge von 0,2 ccm zu wenig positive Ausschläge. Hauptmann hat deshalb bei mir Untersuchungen mit größeren Liquormengen angestellt und gezeigt, daß der Liquor für sich die Hämolyse nicht hemmt,



Präparat zur Bestimmung des opsonischen Index.



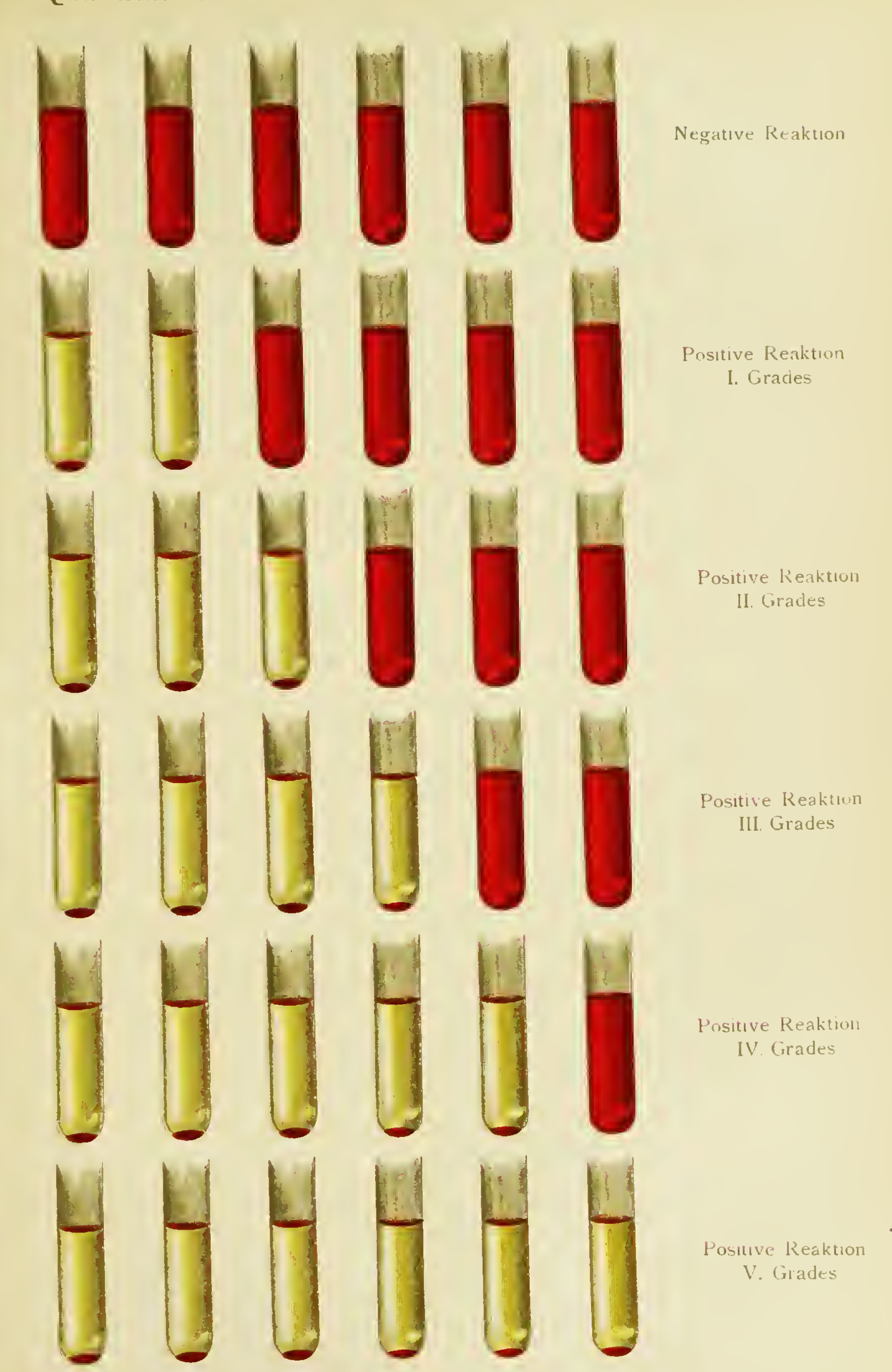
Opsonischer Index bei Anwendung verschiedener Tuberkelbazillen.
(Nach Turban und Baer in Brauer, Beiträge Bd. X.)

Much, Pathol. Biologie (Immunitätswissenschaft). 4./5. Aufl.

Curt Kabitzsch, Leipzig

Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Quantitative Wassermannsche Reaktion



Much, Pathol. Biologie (Immunitätswissenschaft). 4/5 Aufl.

Curt Kabitzsch, Leipzig

Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg

selbst nicht bei 2 ccm. Deshalb wird der Liquor stets in steigenden Mengen von 0,1 bis 1,0 untersucht. Dann findet man bei den beiden erwähnten Krankheitsbildern fast stets positive Ausfälle bei Verwendung von 0,4—0,8 ccm Liquor. Dadurch sind sie von multipler Sklerose u. a. sicher abzugrenzen. Paralyse zeigt fast immer schon mit 0,2 ccm positiven Ausfall.

Für manche Fälle empfiehlt es sich, eine Mengenbestimmung in der Hand zu haben. Eine solche hat *Zeißler* in meinem Institute ausgearbeitet. Auch Citron und Sormani geben eine an:

Genaue Auswertung des Komplements (s. unter Hämolyse). Mit der lösenden Mindestmenge Auswertung des hämolytischen Serums gegen die zu benutzenden Hammelblutkörper. Auswertung des Auszuges mit dem blutlösenden Immunserum und den Blutkörperchen. Variation der aufeinander wirkenden Reagenzien im Hauptversuche.

1. Menschenserum	erhitzt	0,4 +	Komplement	1		
2. „	„	0,2				
3. „	frisch	0,2 +	Komplement	1 +	Auszug	1
4. „	erhitzt	0,2 +	„	1 +	„	1
5. „	„	0,2 +		2 +	„	1
6. „	„	0,1 +	„	2 +	„	1
7. „	„	0,1 +	„	2 +	„	1/2
8. „	„	0,1 +	„	4 +	„	1/2

Komplement 1 = eben lösende Komplementeinheit.

Auszug 1 = ausgewertete Prüfungsmenge des Auszuges.

Der Ausfall läßt sich in Graden ablesen (s. farbige Tafel).

Am stärksten ist die Probe im Serum bei Paralyse und Lues hereditaria.

Eine Mengebestimmung kann nützlich sein für die Beurteilung von Heilerfolgen. Die Veränderung eines hohen in einen niedrigen Grad erlaubt dann auch in dem Falle ein Urteil, wenn die Probe nicht negativ geworden ist. Doch ist das Verfahren für allgemeine Anwendung zu umständlich.

Das ursprüngliche, von Bruck gefundene Verfahren ist mit dem bekannten Modifikationsfanatismus vielfach abgeändert worden. Alle diese Abänderungen lassen sich nicht mit dem ursprünglichen Verfahren vergleichen.

Die Sternsche Abänderung vermeidet das Meerschweinkomplement und benutzt das des Menschenserums. Man hat also dazu nur viererlei nötig. Das Menschenserum muß natürlich nicht erhitzt benutzt werden. Der Auszug wird mit Menschenserum auf Selbsthemmung ausgewertet, die Hälfte der gerade hemmenden Menge benutzt. Er ist brauchbar, wenn 0,05 ccm eines positiven Serums mit ihm einen positiven und 0,4 ccm eines negativen Serums einen negativen Ausschlag geben. Jedesmalige Einstellung mit vorher geprüften sicheren Seris, etwa so:

	0,5 ccm Auszugverdünnung			
	1/5	1/8	1/10	1/15
Positives Serum 0,05	0	0	+++	+++
Negatives Serum 0,4	+	+++	+++	+++
Hammelblutkörperchen	0	0	0	0

Die dritte Probe prüft, ob der Auszug nicht für sich allein Hammelblutkörper lösen kann.

+++ = Lösung.

Versuchsansetzung:

0,1 Serum, 0,5 Auszug 1:8 verdünnt, aufgefüllt auf 1,5 Ambozeptor dreimal so stark als bei der Bruckschen Anordnung in 0,5 ccm, Hammelblutkörperchen 0,5 ccm einer 25%igen Aufschwemmung.

Diese Probe gibt mehr positive Ausfälle als das Wassermann-Brucksche Verfahren.

Die Ausführung der abgestimmten Echinokokkenreaktion ist ähnlich wie die der Luesreaktion. Anstatt des Auszuges nimmt man Hydatidenflüssigkeit vom Schafe, die natürlich zuerst ausgewertet wird. Das Menschenserum wird am besten etwas stärker als bei der Luesreaktion geprüft (0,3 und 0,4). Die Ergebnisse sind befriedigend. —

Die Komplementbindung bei bösartigen Geschwülsten (v. Dungern) hat sich nicht bewährt.

VII. Die Überempfindlichkeitsprobe.

Tuberkulose.

Die Überempfindlichkeit ist ausführlich besprochen. Für die Klinik nutzbar gemacht wurde sie vor allem bei der Tuberkulose: seit langem in Gestalt der Tuberkulinprobe, seit kürzerem in Gestalt der Partialantigenproben. Die Tuberkulinprobe wurde anfänglich für die Erkennung der Krankheit herangezogen; die Partialantigenproben wurden von vornherein nur für die Erkennung des Immunitätszustandes, mithin zur Grundlage einer Behandlung herangezogen.

Der Tuberkelbazillus ist in viele Partialantigene zerlegbar. Nach dem Verfahren von Deycke-Much in vier:

1. wasserlösliches Partigen L. = Reintuberkulin.
2. Rückstandspartigene R.
   a) Eiweiß A,
   b) Fettsäure-Lipoid F.,
   c) Neutralfett-Fettalkohol N.

Alle diese vier Partigene machen beim Menschen örtliche oder allgemeine Erscheinungen. Sie unterscheiden sich aber dreifach:

1. Die von ihnen gemachten Infiltrate unterscheiden sich nach der Art und Menge der Zellen.
2. Die Überempfindlichkeit gegen L. (Partigen Tuberkulin) kann durch wiederholte Einspritzung von L. erlöschen; die gegen die Rückstandspartigene nicht.

Die Überempfindlichkeit gegen Reintuberkulin ist eine Giftüberempfindlichkeit; die gegen die Rückstandspartigene eine Immunkörperüberempfindlichkeit. Die erste ist also schädlich; die zweite nützlich.

3. Durch die Einspritzung von L. sterben tuberkulöse Meerschweine; durch die Einspritzung der Rückstandspartigene nicht.

Wie L. verhält sich das Tuberkulin des Handels. Im Handelstuberkulin ist also L., aber es sind auch die anderen Partigene darin. Die Handelstuberkuline sind also ein Mischmasch. Nur L. ist rein (Reintuberkulin).

Jedes der chemisch verschiedenen Partialantigene des Tuberkelbazillus ist also reaktiv, aber die klinisch gleichartigen Reaktionen sind nicht biologisch gleichsinnig. Sie sind abgestimmt, aber nicht auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen. Aber alle sind Ausdruck der Zellimmunität. Keine Reizbarkeit (Reaktivität) gegen Partigene läßt sich übertragen.

Nicht jede klinische Reizantwort mit Tuberkelbazillenbestandteilen ist eine Tuberkulinreaktion. Diese ist nur an einen Bestandteil der wasserlöslichen Stoffe geknüpft.

Das Handelstuberkulin in seiner gebräuchlichsten Form wird aus Bouillonkulturen oder aus den Leibern von Tuberkelbazillen gewonnen. Und zwar bilden alle Tuberkelbazillenstämme dasselbe Tuberkulin. Nur bestehen bei den einzelnen Stämmen Mengenunterschiede ebenso wie bei den Diphtheriebazillen Mengenunterschiede in der Giftabsonderung bestehen. Auch andere säurefeste Bakterien bilden einen tuberkulinähnlichen Stoff, wenigstens läßt sich die Tuberkulinähnlichkeit durch die Gemeinsamkeit komplementbindender und überempfindlichkeitgebender Antigene nachweisen.

Da das Handelstuberkulin alle Partigene enthält, so ist der Name Tuberkulin ebenso falsch wie Tuberkulinreaktion. Ein feinerer Einblick in die Tuberkuloseimmunität ist damit ebenso unmöglich wie mit ganzen Tuberkelbazillen. Denn beide enthalten eben alle Partigene, und so kann eine Tuberkulinreaktion in einem Falle eine Gift-Antigiftreaktion, im anderen eine Eiweiß-Antieiweißreaktion, im dritten Falle eine Fett-Antifettreaktion usw. sein. Wieder in anderen Fällen kann sie sich aus mehreren Partialantikörperreaktionen zusammensetzen. Wir erfahren also aus einer Prüfung mit dem unreinen Gemisch der gebräuchlichen Tuberkuline rein gar nichts über den Zustand der Immunität.

Dennoch kann man das Handelstuberkulin für manche Immunitätsprüfungen benutzen. Das ist überall dort der Fall, wo es sich um allgemeine Fragen handelt, also besonders in der Epidemieforschung. Hier will man wissen, ob der Körper irgendwann einmal mit Tuberkuloseerregern in Wechselspiel getreten ist, und dafür ist es gleichgültig, ob ich dieses Wechselspiel mit einem Partialantigen, oder mit der Mischung der Partialantigene nachweise. Die Hauptsache ist, daß ich es überhaupt nachweise.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der klinischen Benutzung der Tuberkulinreaktion zur Unterscheidung von aktiver und inaktiver Tuberkulose. Denn es hat sich bisher nicht mit Sicherheit zeigen lassen, daß hierbei irgendeine besondere Anwendungsform oder irgendein besonderes Tuberkelbazillenpräparat durchweg andere Ergebnisse zeitigt als das früher gebrauchte Alttuberkulin. So haben auch die Versuche von Deycke, Much und Altstaedt ergeben, daß weder das wasserlösliche Partialantigen (reines Tuberkulin), noch die wasserunlöslichen Partialantigene in anderer Weise eine Unterscheidung von aktiver und inaktiver Tuberkulose ermöglichen als das Alttuberkulin. —

Ein Tuberkelbazillenstoff wird dann als Tuberkulin bezeichnet, wenn er (0,5 ccm unter die Haut) tuberkulöse Meerschweinchen tötet. Das können aber, wie gesagt, nicht alle Tuberkelbazillenbestandteile. Diese sind aber im käuflichen Tuberkulin ebenfalls vorhanden. Eine Tuberkulinreaktion beim Menschen setzt sich also aus mehreren Partialreaktionen zusammen. So finden wir bei der Hautprüfung, daß Leute mit vorhandener Reaktion gegen Tuberkelbazillenleiber gegen reines Tuberkulin und Albumin gar nicht, dagegen gegen die Lipoidfettstoffe sehr stark reagieren können (s. Bild). Das ist übrigens der beste Beweis für die Antigennatur der Lipoide und Fette, vor dessen schlagender und einfacher Beweiskraft die theoretisierenden Einwände, die Lipoidfette wirkten durch „Tuberkulinbeimengungen" (!) geradezu trostlos stimmen.

Da es sich bei einer Reaktion mit den Handelstuberkulinen gar nicht um eine Reaktion gegenüber dem reinen Tuberkulin

zu handeln braucht, so sollte man besser von **Tuberkulosereaktion** sprechen, die als Überempfindlichkeitserscheinung im menschlichen Körper nachgewiesen werden kann. Ich will aber der Einfachheit halber im folgenden den Namen Tuberkulinreaktion beibehalten.

Nun zur Bedeutung:

I. Für die Forschung hat die Reaktion fraglos Bedeutendes geleistet (s. eingangs). Das überall dort, wo es sich um allgemeine Fragen nach der Tuberkuloseimmunität handelt, also besonders in der epidemiologischen Forschung. Hier kommt es ja vor allem darauf an zu wissen, ob der Körper irgendwann einmal mit Tuberkuloseerregern in Wechselspiel getreten ist. Dafür ist es auch gleichgültig, ob ich dieses Wechselspiel mit einem Partialantigene, oder mit der Mischung der Partialantigene nachweise. Die Hauptsache ist, daß ich sie überhaupt nur nachweise.

Dagegen ermöglicht die Reaktion mit den Partialantigenen eine Analyse der einzelnen Bestandteile des Tuberkelbazillus in ihrer biologischen Wirkungsart. Sie beweist neben anderen einwandfrei das Dasein von Antilipoiden in den menschlichen Zellen.

II. Anders im Einzelfall. „Die positive Reaktion beweist ja im Einzelfall niemals mehr als die einmal stattgehabte tuberkulöse Infektion“ (Hamburger). So ist also die Brauchbarkeit für die Diagnose von vornherein zweifelhaft, gleichgültig ob man Mischung oder Partialantigene einzeln nimmt.

Da sich bei den chronischen Krankheiten die Ansteckung über eine längere Zeitspanne hinzieht, ist hier die Art der Ansteckung sehr verwickelt, und die Immunkräfte bleiben lange Zeit im Körper. Bei der langsamsten aller Krankheiten, der Tuberkulose, ist eine Immunkörperreaktion um so schwerer für die einzelnen klinischen Erscheinungen zu verwerten, als wir es hier nicht, wie bei der Syphilis, mit einer einmaligen Ansteckung zu tun haben, sondern der Körper kommt häufig, wenn nicht sogar ständig, mit dem Tuberkuloseerreger in Verbindung.

Daß eine aktive Tuberkulose eine Immunkörperreaktion gibt, wird weiter nicht wunderbar erscheinen. Ebensowenig wird uns dies bei der inaktiven Tuberkulose in Erstaunen setzen. Wissen wir doch, daß eine solche im Körper bestehen kann, ohne daß dem Träger davon Nachteile erwachsen. Der Träger kann ein

hohes Alter erreichen und scheint dadurch vor einer erneuten Ansteckung geschützt zu sein. Man kann sich leicht vorstellen, daß durch die Anwesenheit der inaktiven Herde ständig Immunkörper gebildet werden, da es das Bestreben sein wird, die Herde in Schach zu halten. Auch wird die Immunkörperbildung immer wieder durch ständige Aufnahme von Tuberkelbazillen angeregt, denn die aufgenommenen Tuberkelbazillen müssen vernichtet werden. Dazu gebraucht der Körper die vorhandenen Immunkräfte und ersetzt den Verlust an den alten Immunkräften durch die Erzeugung von neuen. — Endlich wird auch eine ausgeheilte Tuberkulose eine Tuberkulinreaktion verursachen. Denn erstens behält der Körper durch den langsamen Verlauf der Krankheit sicherlich noch lange Zeit nach der Ausheilung eine große Menge von Immunkörpern bei sich, zumal diese Ausheilung fast immer selbsttätig geschieht, die Immunkörper also an das arteigene Plasma geknüpft sind, und somit auch kein Bedürfnis besteht, sie wieder auszuscheiden. Und zweitens müssen wir damit rechnen, daß durch die ständige Aufnahme von Tuberkelbazillen die Immunkörperbildung immer wieder von neuem angeregt und somit unterhalten wird.

Demnach wird es uns nicht wundernehmen, daß grundsätzlich eine Reaktion nicht eine augenblicklich bestehende Tuberkulose anzeigt, sondern daß sie lediglich ein Ausdruck dafür ist, daß irgendwann einmal eine Tuberkuloseansteckung erfolgt ist, mag diese nun zur aktiven oder inaktiven Tuberkulose oder zur Ausheilung geführt haben.

Der Kliniker verlangt aber nach einem Erkennungsmittel für aktive Tuberkulose. In der Tat hat es sich nun gezeigt, daß unter ganz bestimmten Umständen und Bedingungen die Tuberkulinreaktion auch für eine aktive Tuberkulose verwendet werden kann.

Das ist die Tuberkulinreaktion bei Kindern.

Bei Kindern ist die Reaktion grundsätzlich anders zu bewerten als bei Erwachsenen. Denn selbst bei Kindern von tuberkulösen Müttern sind fast niemals spezifische Antikörper vorhanden, wie dies von Römer an Tieren und von mir auch an Menschen gezeigt wurde. Eine Reaktion bei Neugeborenen könnte ja durch Immunkörper mütterlicher Abstammung hervorgerufen sein, doch scheint das nie vorzukommen, zumal wir ja auch

die Reaktion künstlich nicht übertragen können. Die Neugeborenen könnten ja aber auch eine Reaktion auf Grund eigener selbsterworbener Immunkörper zeigen, insofern schon im Mutterleib eine Ansteckung eingetreten ist. Eine derartige Ansteckung kommt vor, ist aber sehr selten. Wir werden deshalb bei Kindern im ersten Lebensjahr durch eine Tuberkulinreaktion wirklich feststellen können, ob eine Ansteckung eingetreten ist. Die Tuberkulinreaktion ist dann die eine Äußerung der eingetretenen Ansteckung, deren Erfolg in diesem Augenblicke selbstverständlich eine aktive Tuberkulose sein muß.

Dagegen kann aus der Reaktion nicht abgelesen werden, ob diese tätige Tuberkulose ausheilt oder untätig wird oder weitergeht. —

Die Herdreaktion wurde lange für die beste und auch für Erwachsene beweisende Reaktion gehalten. Sie wurde bisher als spezifisch angesprochen. Davon kann aber keine Rede mehr sein.

Das Wesen dieser Reaktion besteht darin, daß in tuberkulösen Herden bei subkutaner Einspritzung von Tuberkulin nachweisbare Entzündungserscheinungen ausgelöst werden können. Diese Entzündungserscheinungen kann man auf verschiedene Weise wahrnehmen. Bei Lungenherden kann man sie durch das Ohr (Rasseln) feststellen. Bei Larynx- und Iristuberkulose und ebenso bei Lupus kann man sie durch das Auge wahrnehmen. Bei Nieren- und Gelenktuberkulose äußern sie sich in Schmerzen. Bei Nierentuberkulose finden wir auch manchmal Abgang von Blut und vorher nicht nachweisbare Tuberkelbazillen.

Da Herdreaktion aber auch durch unabgestimmte Stoffe ausgelöst wird und da umgekehrt Tuberkulin auch bei nichttuberkulösen Krankheiten Herdreaktionen macht, so kann die Reaktion allein nicht verwertet werden. Wohl aber doch öfter zusammen mit der klinischen Beobachtung. Wenn z. B. Tuberkelbazillen, die vorher nicht da waren, nach einer Einspritzung auftreten, so ist es für den Kliniker gleichgültig, ob das durch einen abgestimmten oder unabgestimmten Stoff geschah. —

Demgegenüber hat eine fehlende Tuberkulinreaktion größte praktische Bedeutung.

Auch hier muß man wieder zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheiden.

In der Säuglingszeit spricht sie mit Sicherheit für Tuberkulosefreiheit. Hier gibt es nur eine Ausnahme, nämlich schwere Miliartuberkulose. Beim Erwachsenen kommt sie in Fällen fortschreitender Tuberkulose, vor allem in der Kachexie vor. Der Körper antwortet nicht mehr, und wir werden uns das wahrscheinlich so vorzustellen haben, daß die Immunität der Zellen erloschen ist.

Weiterhin muß man wissen, daß ein Körper, der vorher auf Tuberkulin reagierte, nach einer Tuberkulinbehandlung nicht reagieren kann, obwohl seine Tuberkulose an sich dieselbe geblieben ist. Ob dies auf einer Bildung von Antituberkulin oder auf einem andersartigen Erlöschen der Zellimmunität beruht, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Aus der Tuberkulintherapie ist das jedem bekannt. Man macht es sich aber auch zu betrügerischen Zwecken zunutze bei der Einführung tuberkulösen Viehes, das auf Tuberkulin reagiert, und das man dann durch vorherige Tuberkulineinspritzung gegen eine staatliche Tuberkulinprüfung reaktionsunfähig macht.

Bei Erwachsenen ist demnach eine negative Tuberkulinreaktion mit den richtigen Verfahren für Tuberkulosefreiheit zu verwerten, wenn es sich um klinisch Gesunde handelt und eine künstliche Reaktionsunfähigkeit auszuschließen ist.

III. Die Reaktion als Gradmesser der Behandlung. Als solcher ist sie zuerst von Deycke und Much in der Partigenbehandlung empfohlen worden. Davon nur soviel: Hierfür kommen natürlich nur die Hautreaktionen in Betracht. Und auch nur dann, wenn ein Zusammenhang der Haut mit der übrigen Zellimmunität nachgewiesen werden kann. Das ist möglich. Ja, die Haut ist das Hauptbildungsorgan der Immunkräfte (Much, s. auch Dietl). Eine genaue Analyse ist nur mit den einzelnen Partialantigenen möglich. Trotzdem ist ein Urteil aus den Reaktionen allein nicht zu ziehen, sondern nur aus dem Vergleich mit dem klinischen Bilde. Denn Reaktionen messen nur die eine Seite des Wechselspiels.

Natürlich kann man auf diese Weise nicht nur die Wirkung der spezifischen, sondern auch der unspezifischen Therapie ersehen. Denn auch diese wirkt über die spezifische Immunität.

Auch Sahli macht sich diese Erfahrungen zu eigen und sieht nach Much die Haut als Bildungsstätte reichlicher Antikörper an. Er erkennt auch einen „praktisch verwertbaren Parallelismus

zwischen Intrakutan- und Allgemeinreaktion". Auch benutzt er möglichst alle Partialantigene zur Behandlung, nur daß er dazu ein Mischpräparat (Tuberkulin Beranek) nimmt. —

Im Serum sind auch Kräfte nachgewiesen, die die Reaktivität des Tuberkulins und der Partialantigene aufheben können. Ihre Bedeutung für die Vorgänge im Körper ist beschränkt und umstritten. Ein Verfahren, die Tuberkuloseimmunität zu prüfen, sind sie niemals. Allein schon nicht, weil sie nicht die einzigen Immunkräfte im Blut sind, und dann überhaupt eben wieder wegen der einseitigen Einstellung aufs Blut, die gerade für die Tuberkulose höchst primitiv und verhängnisvoll ist.

Auch Tuberkulose a n t i g e n e kann man natürlich mit der Überempfindlichkeitsprobe im Körper nachweisen. Das hatte man früher schon im Harne mit der Komplementbindung getan.

Erst 1919 ist dann auch die Hautreaktivität zur Prüfung der Antigene in Blut und Harn benutzt worden (Wildbolz). Der um $^1/_{10}$ eingedickte Harn wird beim Spender zur Quaddelprobe benutzt. Die Reaktion sollte natürlich wieder für aktive Tuberkulose beweisend sein. Es besteht schon eine große Literatur darüber. Wie immer anfangs viel Zustimmungen, dann dagegen scharfe Ablehnungen. Jedenfalls werden mit der Reaktion Tuberkuloseantigene nachgewiesen. Die Schwierigkeit ist immer dieselbe: K l i n i s c h e I n a k t i v i t ä t i s t n i c h t g l e i c h b i o l o g i s c h e r I n a k t i v i t ä t. So kann denn auch klinische Inaktivität eine Reaktion geben, weil sie n i e m a l s biologisch inaktiv ist. Biologische Inaktivität ist gleichbedeutend mit Ausheilung.

Die Tuberkulinreaktion (Allgemeinreaktion, Herdreaktion) kann auch durch unabgestimmte Stoffe ausgelöst werden. So herrscht z. B. eine auffallende Übereinstimmung zwischen Tuberkulin und M i l c h. Ja, man kann sogar mit Milch tuberkulöse Meerschweinchen genau so töten wie mit Tuberkulin! Umgekehrt kann man mit Tuberkulin auch Herdreaktionen bei nichttuberkulösen Gelenkerkrankungen u. a. erzeugen. Nicht weil, wie Ponndorf falsch schließt, diese Krankheiten tuberkulöser Art sind, sondern weil das Tuberkulin als unspezifisches Reizmittel wirkt und überhaupt eines der stärksten unspezifischen Reizmittel ist. So sieht denn auch Bier in elementarer Vereinfachung die Herdreaktion schlechthin als eine einfache Entzündungssteigerung an.

Man sieht also, die Akten sind noch längst nicht geschlossen.

Wer die Tuberkulinreaktion als einfache *unspezifische Reizantwort* auffassen will, hat dafür mehr Boden unter den Füßen als der Verteidiger der Spezifität. Wie sollen wir uns kritisch zu dieser schwierigen Frage stellen?

Offenbar gehen *alle* Tuberkulinreaktionen von *Zellen* aus, und zwar von Zellen, die durch den Tuberkuloseerreger irgendwie beeinflußt sind (Immunzellen, Reaktionszellen).

Aber wir müssen nun wohl einen großen Unterschied machen, *je nachdem das Tuberkulin an Tuberkuloseherde herankommt oder nicht*, das heißt wir müssen die Herd- und Allgemeinreaktion trennen von den Hautreaktionen.

Eine *Herd- und Allgemeinreaktion* wird ausgelöst durch Reizung des *tuberkulösen* Herdes. Sie ist also als solche eine spezifische Entzündungsreaktion, insofern sie durch *tuberkulös beeinflußte Zellen* hervorgerufen wird. Sie kann durch Tuberkulin ausgelöst werden. Sie kann aber auch durch andere Stoffe ausgelöst werden, die mit dem Tuberkelbazillus nichts zu tun haben. Der eine Weg ist offenbar unmittelbar, der andere mittelbar. Die Reaktion ist eine *Tuberkulosereaktion*, *aber von einer Spezifität des Tuberkulins in dem Sinne, daß nur Tuberkulin fähig ist, die Reaktion auszulösen, kann keine Rede sein* (Kazнelson). Der Umstand, daß sie auch durch unspezifische Stoffe ausgelöst werden kann, spricht mit Sicherheit dagegen, sie als spezifische Antikörperreaktion anzusprechen.

Anders die *Hautreaktion*. Hier sind nicht *tuberkulöse* Herde die Beantworter des Reizes, sondern abgestimmt eingestellte, *allergische Zellen*. Verwendet man das Antigen in großen Verdünnungen (nur so kann man *spezifische* Reizung feststellen), so können die Immunzellen nur *spezifisch* gereizt werden. Hier haben wir eine rein spezifische Wirkung. Diese reaktiven Hautstoffe hat man auch „Kutine" genannt. Ein Name mehr.

Je nach der Anwendungsart des Tuberkulins können wir zwei große Gruppen unterscheiden:

I. Entzündungsreaktion.

Allgemeinreaktion (Fieber).

Herdreaktion (starke Entzündung des tuberkulösen Herdes und seiner Umgebung).

1 : 1 Milliarde

1 : 100 Millionen

1 : 10 Millionen

1 : 1 Million

1 : 100000

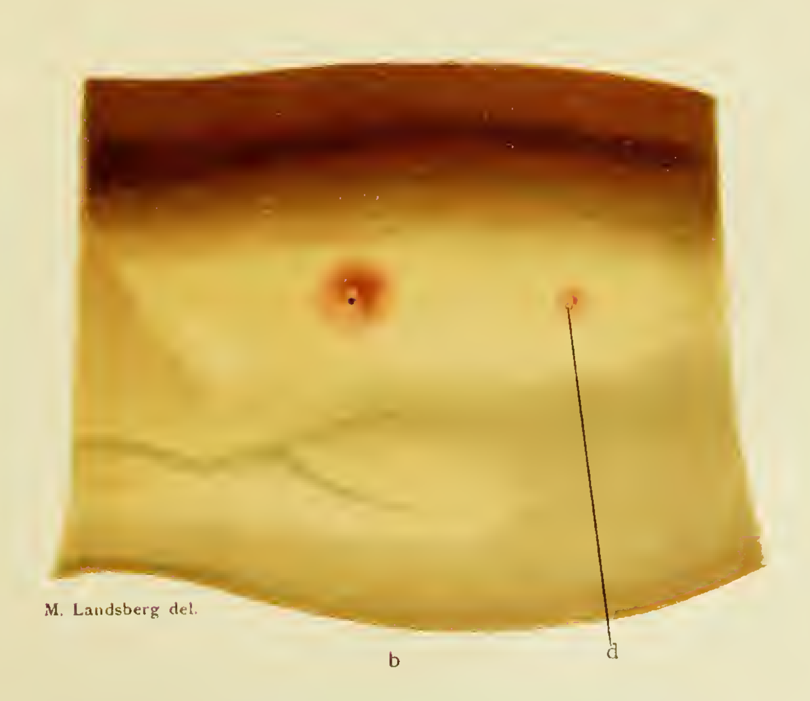
Quantitative Quaddelprobe mit einem
Tb. Partialantigen. (Tb. Eiweiss.)

Much, Pathol. Biologie (Immunitätswissenschaft). 4./5. Aufl.

Curt Kabitzsch, Leipzig. Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.

c

a



2 Typen einer lokalen Tuberkulinreaktion (nach Wolff-Eisner).
c) alte Reaktion (Überbleibsel).
d) Kontrollstelle.

Curt Kabitzsch, Leipzig. Universitätsdruckerei H. Stürtz A G., Würzburg.



a



M. Landsberg del.

b

Konjunktivalreaktionen nach Wolff-Eisner

a) oben (rechts) Reaktion zweiten bis dritten Grades

b) unten (links) Reaktion ersten bis zweiten Grades.

Das Kontrollauge bei a ist deutlich gereizt (Konjunktivitis). Trotzdem bietet, wie die Abb. zeigt, die Erkennung der Konjunktivalreaktion keinerlei Schwierigkeit.

Curt Kabitzsch, Leipzig Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg

II. Immunreaktion.
Hautreaktionen:
a) Kutanprobe (Pirquet).
b) Quaddelprobe (Mantoux).
c) Einreibeprobe (Moro).

* * *

Technik.

Das Tuberkulin gewinnt man aus etwa 6 Wochen alten Glyzerinbouillonkulturen von Tuberkelbazillen. Diese werden filtriert und das Filtrat durch Kochen auf 1/10 seines Inhalts eingeengt (Alttuberkulin oder Tuberkulin schlechthin). Die Neutuberkuline gewinnt man aus Tuberkelbazillen. Es wird auf seine Wirksamkeit an tuberkulösen Meerschweinchen staatlich geprüft. Die Partialantigendarstellung ist schwieriger (Kalle & Co., Biebrich). Dabei erhält man auch das Reintuberkulin.

1. Die Allgemeinreaktion und die Herdreaktion werden durch Einspritzung unter die Haut hervorgerufen.

Die fieberhafte Allgemeinreaktion ist natürlich nicht anwendbar, wenn schon Fieber besteht. Sonst gibt man 1/2 mg. Tritt kein Fieber ein, so steigt man auf 1 mg, oder dann weiter auf 5 und 10 mg. Eine Temperatursteigerung von $0{,}5^0$ gilt als Ausschlag.

2. Die örtliche Probe wird an der Haut, Unterhaut und Schleimhaut, ausgeführt.

a) Die Hautprobe (Pirquet).

Man macht in Abständen drei Ritzungen der Haut und bringt auf zwei von ihnen konzentriertes Tuberkulin, auf die dritte Kochsalzlösung. Bei positiver Reaktion tritt auf den tuberkulinbeschickten Ritzen eine Papel auf. Die Papelbildung erreicht meist innerhalb von 48 Stunden ihren Höhepunkt.

Die Probe kann natürlich auch der Menge nach ausgeführt werden, indem man Verdünnungen benutzt. Ebenso kann man die anderen Partialantigene prüfen.

b) Stichreaktion.

Sie wird in ähnlicher Weise ausgeführt, nur daß man mit einem Impfbohrer das Partialantigen in die tieferen Hautschichten bringt.

Auch sie kann der Menge nach ausgeführt werden.

c) Quaddelprobe.

Hierbei spritzt man die Tuberkulin- oder Partialantigenverdünnung in 0,1 ccm Flüssigkeit in die straff gespannte Haut. Es bildet sich alsdann eine Quaddel, deren Größe man ermessen kann. Tuberkulin und Reintuberkulin dürfen erst in Verdünnungen (beginnend mit 1:10000) geprüft werden, Tb.-Eiweiß noch schwächer (beginnend mit 1:1000000), die Tb.-Fette können stärker zusammengesetzt sein (1:100000, 1:10000).

d) Einreibungsprobe.

50% Tuberkulinlanolinsalbe wird auf die unverletzte Haut gerieben. Es bilden sich dann Knötchen und Papeln.

e) Augenprobe.

Hierzu benutzt man 1%ige frisch hergestellte Tuberkulinverdünnung von der man 1 Tropfen ins Auge träufelt. Es tritt dann als leichte Form Rötung am unteren Lide, als schwere Form noch dazu eine Conjunctivitis bulbi auf.

Lues.

Zur Erzeugung einer örtlichen Reaktion nahm man anfänglich abgetötetes, aber reaktionsfähiges spirochätenhaltiges Material. Die Ergebnisse damit sind nicht sehr brauchbar, wohl deswegen, weil man bei Auszügen aus spirochätenhaltigen Organen immer mehr Organ- als Spirochätenbestandteile bekommt. Deshalb führte Noguchi einen Auszug aus Spirochätenreinkulturen ein (Luetin), der Beachtung verdient. Die Ergebnisse stimmen natürlich nicht mit denen der Wassermann-Bruck-Reaktion überein; denn bei der Luetinprobe handelt es sich um eine abgestimmte Immunitätsreaktion, dort um den Nachweis unabgestimmten Organzerfalls. Deshalb werden wir bei schlummernder oder geheilter Lues keine Wassermann-Bruck-Reaktion, wohl aber Überempfindlichkeitsreaktion zu erwarten haben. Diese Erwartung entspricht den tatsächlichen Verhältnissen: Im Krankheitsanfang nicht oder selten, bei den Spätformen oft oder fast immer positiver Ausschlag. Demnach wird die Luesbehandlung danach streben, die Luetinreaktion positiv zu erhalten, die Wassermann Bruck Reaktion dagegen negativ zu machen.

Man gibt 0,05 ccm Luetin in die Haut. Vom 3. Tage an deutlicher Ausschlag, der bis zum 14. Tage bleiben kann. Bildung von Papeln oder Pusteln.

Auch mit den Flockungen, die man durch Flockungsreaktionen (Meinicke u. a., s. später) erhält, und die die Träger der W. B. R. enthalten, bekommt man Quaddelreaktionen, und zwar auch mit den reinen Lipoiden daraus (H. Schmidt).

Wo jetzt die Spirochäte im großen gezüchtet werden kann, wird man wesentliche Aufklärungen bei ihrer Benutzung als Antigen, vor allem wenn man die einzelnen Bestandteile beachtet, zu erwarten haben.

Andere Anwendungsgebiete.

Pilzkrankheiten. Hier hat das Trichophytin große Bedeutung. Die Reaktion ist rein zelligen Ursprungs. Näheres siehe unter Pilzkrankheiten (Abschnitt XIII).

Rotz. Hierfür verwendet man das Mallein, das ähnlich wie Tuberkulin hergestellt und angewandt wird. Nur scheint es nicht so brauchbar zu sein.

Heufieber (s. S. 189).

Eiweißunterscheidung (Friedberger). Bei Einspritzung sehr kleiner artfremder Eiweißmengen entsteht beim Tiere Temperatursteigerung. Wenn man die Einspritzung wiederholt, gebraucht man zur Erzielung der Temperatursteigerung etwa tausendfach geringere Mengen. Diese Erscheinung wird zum abgestimmten Eiweißnachweis benutzt, indem man die zu untersuchende Flüssigkeit vorbehandelten Tieren einspritzt.

Ansteckende Krankheiten. Besitzt man die Erreger in Reinkultur, so kann man bei allen ansteckenden Krankheiten durch Hautreaktion (am besten Quaddelprobe) die abgestimmte Überempfindlichkeit feststellen und zur Erkennung und Behandlung benutzen. Man nimmt entweder abgetötete Aufschwemmungen oder Aufschließungen oder Partialantigene des betreffenden Erregers. Von allen Immunitätsreaktionen ist dieses Verfahren, insofern man mit starken Verdünnungen arbeitet, das Sicherste und Eindeutigste. Für die Wissenschaft, der es auf genaue Feststellungen ankommt, ist es von unabsehbarem Vorteil.

IX. Physikalisch-chemische Proben.

Wesen und Bedeutung.

Weichardt hatte seinerzeit gefunden, daß durch die Verbindung des Immunkörpers mit dem Antigen eine Beschleunigung der Diffusion und eine Änderung anderer chemischer und physikalischer Eigenschaften eintritt. Dies maß er mit Kapillaren, der chemischen Wage und einem besonderen Apparate, dem Diffusiometer (U-Röhre mit Hahn in der Mitte. Ein Schenkel enthält Antigen, der andere den Immunkörper. Nach Hahnöffnung Umtausch der Flüssigkeiten und Umschlag der Farbe eines in einem Schenkel befindlichen Anzeigers). Eine Verfeinerung bedeutet die Einführung von Schwefelsäure-Strontiumbaryt, wodurch auch eine Bestimmung der Menge nach möglich ist. Bei Anwesenheit von Immunkörper und Antigen verschiebt

sich vor dem Zusatz des Schwefelsäurestrontiumbaryts der Umschlagspunkt für Phenolphthalein. (Nach dem Zusatz ist die Veränderung nicht mehr sichtbar.)

Ascoli und Izar zeigten dann, daß durch das Zusammentreten von Bazillenstoffen mit dem abgestimmten Immunkörper eine Erniedrigung der Oberflächenspannung eintritt, die an der Tropfenzahl gemessen werden kann. Dazu bedienten sie sich des Traubeschen Stalagmometers. Während also beispielsweise die Mischung von Normalserum und Typhusbazillenauszug die Tropfenzahl 56 zeigt, gibt die Mischung von Typhuskrankenserum + Typhusbazillenauszug eine solche von 58.

Die abgestimmte Wirkung des Immunkörpers, die selbst physikalischer Art ist, kann hier also auch physikalisch (Erniedrigung der Oberflächenspannung) sichtbar gemacht werden.

Die Reaktion ist auch bei Tuberkulose geprüft, wo man mit Lipoiden ebenfalls positive Ausschläge erhielt, ebenso bei Anchylostoma- und Echinokokkenkrankheit.

Diese Feststellungen haben wenig Bedeutung für die Praxis, da man bequemere Proben hat; für die wissenschaftliche Forschungsarbeit sind sie beachtenswert.

Die Meiostagminreaktion wurde besonders für die bösartigen Geschwülste verwendet. Das Serum der Kranken wird gegen einen Auszug aus Geschwülsten geprüft. Ob es sich dabei um eine abgestimmte Reaktion durch besondere Immunkörper handelt, ist fraglich. Vielleicht walten ähnliche Verhältnisse wie bei der Syphilisreaktion. Dafür scheint schon der Umstand zu sprechen, daß man den Geschwulstauszug durch einen solchen aus normalem Rinderpankreas ersetzen kann.

Die Ergebnisse sind befriedigend, aber das Verfahren ist für einen Gebrauch im großen Umfange zu umständlich.

Technik.

1. Epiphaninreaktion (ἐπιφάνεια die Oberfläche).

In 4 schlanke, mindestens 10—15 ccm fassende Zylindergläser werden zunächst Antigen, Antiserum und Wasser in folgender Weise verteilt:

In Zylinder a 0,1 ccm Antigenverdünnung (10^2, 10^3, 10^4 usw.) + 0,1 ccm Antiserum (etwa auf 10^6 verdünnt),

in Zylinder b 0,1 ccm der Antiserumverdünnung + 0,1 ccm Wasser,

in Zylinder c 0,1 ccm der Antigenverdünnung und endlich

in Zylinder d 0,1 ccm Wasser.

Die so vorbereiteten Zylinder werden mit je 1 ccm äußerst sorgfältig abgemessener Normalschwefelsäure beschickt. Dann werden diese Flüssig-

keiten in ihren Zylindern durch vorsichtiges Schwenken gemischt und hierauf je etwa 3 ccm eines gesättigten Barytwassers, dem kurz vorher auf je 9 Teile 1 Teil einer 1%igen Strontiumchloridlösung zugesetzt war, zugegeben. Schließlich wird zu jedem Röhreninhalt noch je 0,1 ccm einer 1%igen, alkoholischen Phenolphthaleinlösung zugefügt.

Die Röhrchen werden nun mit sauberen, aus destilliertem Wasser entnommenen, festsitzenden Gummistöpseln verschlossen und die Mischung ihres Inhaltes möglichst gleichmäßig und gleichartig, anfangs durch langsames Schwenken, dann durch starkes Schütteln bewirkt.

Es treten dann Farbenunterschiede ein.

2. Meiostagminreaktion.

a) Das Serum wird am besten in der Verdünnung 1 : 20 verwandt.

b) Der Auszug. Die Geschwulst oder das Rinderpankreas wird zerkleinert und getrocknet. Das trockene Pulver wird dann im Verhältnisse 1 : 4 mit Methylalkohol 24 Stunden bei 50° ausgezogen. Heißfiltrieren, dann kaltfiltrieren durch gehärtete Filter (Schleicher und Schüll).

Die Auswertung geschieht in der Weise, daß 1 ccm fallender Mengen von Verdünnungen des Auszuges mit 9 ccm einer Normalserumverdünnung 1 : 20 auf ihre Tropfenzahl geprüft werden. Gleichzeitig wird eine Kontrolle mit Wasser ohne Auszug angesetzt.

Die Mischungen kommen auf 2 Stunden bei 37°, worauf die Tropfenzahl jeder Mischung gezählt wird. Zum Gebrauche wählt man die Menge, die sich von der Kontrolle um etwa 3—5 Teilstriche eines Tropfens entfernt.

Ein Versuchsprotokoll möge das veranschaulichen.

	Tropfenzahl
9 ccm Normalserum 1 : 20 + 1 ccm Rinderpankreasauszug 1 : 50	59 + 3
" " " + " " 1 : 75	59 + 1
" " " + " " 1 : 100	59 + 1
" " " + " " 1 : 125	59
" " " + " " 1 : 150	58 + 9
" " " + " " 1 : 200	58 + 8
" " " + " " 1 : 300	58 + 8
" " " + 1 ccm Aqua dest.	58 + 8

In diesem Falle wäre also die Gebrauchsmenge 1 ccm 1 : 100. Hiermit prüft man mehrere Geschwulstkranken- und Normalsera, um zu sehen, ob der Auszug überhaupt reaktionsfähig ist; denn nicht jeder ist brauchbar. Im Hauptversuche werden Normal- und Krankensera teils mit der Gebrauchsmenge des Auszuges, teils mit Wasser gemischt. Die Mischung Normalserum + Auszug muß dann eine ähnliche Tropfenzahl zeigen wie die Mischung Normalserum + Wasser. Die Mischung Krankenserum + Auszug dagegen muß eine andere Tropfenzahl haben als Krankenserum + Wasser, Normalserum + Wasser und Normalserum + Auszug.

Eine Reaktion gilt dann als positiv, wenn die Tropfenzahl um mehr als 1½ Tropfen erhöht ist.

Versuchsprotokoll (Stammler):

1 ccm Auszugsverdünnung + 9 ccm Serum 1:20.

	Tropfenzahl 1 ccm Rinderpankreas 1:100	1 ccm Aqua dest.
Normalserum	59	58 + 4
Neurasthenie	59 + 8	59 + 1
Prostata hypertrophie	60	59 + 4
Nierentuberkulose	60	59
Karzinom	61	58 + 7
Karzinom	62	59 + 1
Karzinom	60	58 + 3
Karzinom	60	58 + 3
Karzinom	61 + 4	58 + 2

Die Auszüge sind sehr unbeständig und müssen vor jedem einzelnen Versuche genau ausgewertet werden.

Hauptbedingung ist das Arbeiten mit wirklich trockenen Pipetten und Reagenzgläsern. Die Verdünnungen des Serums werden mit physiologischer Kochsalzlösung, die des Auszuges mit Wasser gemacht.

X. Abbau-Reaktionen.

A. Die Abderhaldenschen Verfahren.

Proteasennachweis.

Wie ein glänzendes Meteor zogen die Abderhaldenschen Veröffentlichungen am Himmel der Wissenschaft auf, gefolgt von einem leuchtenden Schweife zujubelnder Nachprüfungen. Zur Zeit ist das Meteor stark im Verblassen, und wer diese Erscheinungen nicht kennt, würde ihm ein baldiges trostloses Erlöschen voraussagen. Doch in der Wissenschaft ist es nicht anders als im Leben: dem Hosianna folgt das Kreuzige ihn! schnell auf dem Fuße. Die Wissenschaft befreit die Menschheit nicht vom Kindischen, so oft das auch hochtrabend behauptet wird.

Was das Schicksal der Abderhaldenschen Verfahren sein wird, ist nicht abzusehen. Man wäre geneigt, die eingetretene Flaute als das jedem Wellenberge der Begeisterung notwendig folgende Wellental des Abflauens anzusprechen, wären nicht die Angriffe von so sicher und klar arbeitender Seite (Michaelis u. a.) erfolgt. So schrieb ich seinerzeit. Dem ist nicht viel hinzuzufügen.

Auch die Abderhaldenschen Reaktionen waren einmal die große Mode in den Laboratorien, wie ja alles, was auf Diagnose geht, leicht dazu wird. Jetzt wird nur noch wenig damit gearbeitet. Ähnliches Schicksal, wie die Opsoninreaktion es schon erlebte.

Um nichts vorweg zu urteilen, gebe ich deshalb zuerst die Abderhaldenschen Anschauungen, dann die Einwände, dann unsere eigenen Erfahrungen.

Ob bei dem Abderhaldenschen Verfahren Immunkörper wirksam sind, ist noch nicht ausgemacht. Abderhalden bestreitet es; aber jeder Erfinder einer neuen Reaktion spricht die dabei wirksamen Stoffe als Stoffe eigener Art an. Ohne mich festzulegen, reihe ich deshalb die Besprechung an dies Kapitel an.

Wir sahen, daß jeder blutfremde Stoff, also auch eigene Körperzellen, im Blute Veränderungen hervorruft, die zur Erscheinung der Überempfindlichkeit führen können. Dieser Wirkung blutfremder Stoffe spürt Abderhalden nach. Er betrachtet den Körper als einen geschlossenen Zellstaat. Der Darm verhindert das Eindringen fremder Stoffe. Jede einzelne Zellart und Zelle hat ihren eigenen Stoffwechsel, der im Innern der Zelle Erzeugnisse entstehen läßt, die dem Blute vertraut sind. Steigen diese im Blute zu stark an, werden sie ausgeschieden.

Um die Antwort auf das Eindringen blutfremder Stoffe sichtbar zu machen, nahm Abderhalden zuerst Stoffe von bekannter Zusammensetzung und mit bekannten Abbaustufen. Rohrzucker wird von Hundeblut nicht gespalten; bringt man aber einem Hunde Rohrzucker ins Blut, so tritt eine Zerlegung in Trauben- und Fruchtzucker ein. Ferner wurden Stärke, Milchzucker, Fette geprüft. Das Ergebnis war gleich: Das vorher spaltungsunfähige Blut gewinnt nach Zuführung der blutfremden Stoffe die Fähigkeit, sie abzubauen.

Besonders wichtig mußten die Eiweißstoffe erscheinen. Auf Grund seiner Verfahren kommt Abderhalden zu der Ansicht, daß blutfremdes Eiweiß nicht nur Immunkörper, sondern vor allem Fermente erzeugt, die den Fremdstoff abzubauen vermögen, ihn so seiner Eigenart und damit seiner Fremdheit entkleiden und die so erhaltenen Bausteine den Zellen wieder verwertbar machen. Jede einzelne Zelle kann, ins Blut gelangend, den Zustand stören. Aber diese Störung kann auch eintreten, wenn sie Stoffe ans Blut abgibt, die noch nicht zu weit abgebaut sind, so daß sie noch die Eigenart und damit die Blutfremdheit der Zelle erkennen lassen. (Abderhalden schreibt der Zelle dieselbe

Aufgabe wie dem Darme zu. Die Zelle darf nur zerlegte, d. h. bluteigen gewordene Stoffe ans Blut abgeben.)

Trifft das zu, dann mußte man mittelbar erfahren können, ob unter Umständen ungenügend umgewandelte Zellbestandteile als blutfremde Stoffe im Blute kreisen und woher sie stammen. Dazu dienen drei Verfahren: das Dialysier-, das optische und das Interferenzverfahren. Läßt man — so ist der Gedankengang — beispielsweise das Serum einer Nichtschwangeren auf Plazenta im Dialysierschlauche wirken, so findet man in der Außenflüssigkeit kein abgebautes Eiweiß. Ebenso vermag das Serum die Drehung von Plazentapepton nicht zu verändern, da dieses nicht abgebaut wird. Ganz anders bei der Schwangerschaft. Hier gelangen Chorionzotten und ungenügend umgewandelte Zellbestandteile ins Blut, das Blut bildet Fermente: Schwangerschaftsserum wird also Plazenta abbauen. Im Dialyseversuche werden die Abbaustufen in die Außenflüssigkeit gelangen und können dort nachgewiesen werden; Zusatz von Serum zu Plazentapepton wird die Anfangsdrehung des Peptons (durch weiteren Abbau) verändern.

Ich erfahre also auf diese Weise, daß im Blute von Schwangeren blutfremde Plazentastoffe kreisen. Und umgekehrt: ich kann aus einem Serum, das Plazentastoffe abbaut, die Schwangerschaftsdiagnose stellen.

Damit kämen wir zur praktischen Anwendung. Sind die Grundlagen richtig, ist sie sehr erweiterungsfähig. Sie wurde in folgenden Richtungen versucht:

1. Schwangerschaftsdiagnose (s. oben).
2. Erkennung bösartiger Geschwülste. Serum von Krebskranken soll Krebseiweiß, von Sarkomkranken Sarkomeiweiß abbauen.
3. Erkennung Basedowscher Krankheit und anderer Schilddrüsenerkrankungen. Hierbei soll es zu starkem Abbau von Strumagewebe, zu schwachem von Schilddrüse kommen.
4. Dementia praecox. Starker Abbau von Hirn und Hoden oder Ovarien. Auch sonstige Nervenkrankheiten.
5. Lues. Bei Paralyse Abbau von Hirn.
6. Ansteckende Krankheiten. Abbau des Erregereiweißes.
7. Eiweißausscheidung im Harne. Antwort auf

die Frage: Kommt das Eiweiß aus der Niere oder als Blutfremdling aus bestimmten Organen?

8. Stoffwechselerkrankungen. Bauen Zuckerkranke bestimmte Organe ab?

Und so weiter überall dort, wo Ausfallserscheinungen auf ein bestimmtes Organ hinweisen.

Man kann sich die Begeisterung einigermaßen erklären, mit der diese Verfahren aufgenommen wurden. Abweichende Ergebnisse wurden auf die Schwierigkeit der Technik geschoben, die Technik selbst ward mehr und mehr verfeinert.

Da standen namhafte Untersucher auf und bestritten, den Einwand der mangelhaften Technik einwandfrei ausschaltend, den Wert des Verfahrens, „daß im Schwangerenserum ein abgestimmtes Ferment für Plazenta von den von Abderhalden beschriebenen Eigenschaften vorhanden sei, das im Serum von Nichtschwangeren oder Männern fehlen solle". Damit fiele die Bedeutung auch für die anderen Gebiete in nichts zusammen.

Einreißen ist schlechtere Arbeit als Aufbauen, und keiner, der am Weiterkommen Freude hat, sieht es gerne. Es kommt in der Wissenschaft auch nicht auf den an, der etwas nicht kann, sondern auf den, der es kann. Aber kann man denn das, was Abderhalden wollte?

Meine eigenen Erfahrungen erstrecken sich auf eine große Zahl von Untersuchungen, die ich mit M. Fraenkel ausführte. Wir fanden bei Schwangeren mit peinlichster Technik in den meisten Fällen Abbau von Plazenta. Mehrere Fälle, mit der Diagnose Graviditas übersandt, waren negativ; später zeigte sich die Unrichtigkeit der ersten Diagnose. Außer Plazenta wurden aber in vielen Fällen auch noch andere Organe abgebaut. Das spräche nicht gegen die Brauchbarkeit des Verfahrens, es könnte ja eine Störung dieser Organverrichtungen im Verlaufe der Schwangerschaft vorliegen. Indessen, was schlimmer ist, auch Myomkranke und Männer gaben positive Ausschläge mit Plazenta.

Krebskranke bauen häufig Krebs-, aber auch Sarkomzellen, ja auch andere Organe ab.

Hirn wird fast immer abgebaut. Schilddrüsenabbau findet man bei Basedowscher Krankheit und Myxödem, aber auch bei vielen anderen Krankheiten (Dementia pr., Paranoia). Thymusabbau findet sich bei Rachitis, beim Status thymolymphaticus, aber auch beim Gesunden.

Typhus- und Kolibazilleneiweiß läßt sich durch die Verfahren nicht auseinanderhalten, Typhuskranke reagieren auch mit Koli und umgekehrt.

Läßt man jedes Serum auf eine große Reihe verschiedener Zellen wirken, so findet man immer gegen die eine oder die andere Art einen Abbau. Auch Serum allein gibt die Reaktion, und die Blutbeimengung (s. Technik) ist dabei nebensächlich.

Also ein Wirrwarr, der sich durch unzureichende Technik nicht erklärt. Kommt doch sogar bei Schläuchen, die nach Abderhalden als unbrauchbar verworfen werden (s. später), wenn man sie versuchshalber prüft, zuweilen eine negative Probe von Schwangerenserum + Plazenta vor!

Ist also das ganze Verfahren mit allen seinen Voraussetzungen falsch? oder nur ein Teil? Oder besteht dennoch alles zu Recht, aber unter einem anderen und höheren Gesichtspunkte?

Warum sollte das nicht möglich sein? Nehmen wir einmal die geheilte Lues. Ist die Wassermann-Bruck-Reaktion im Serum negativ geworden, baut das Serum nach Abderhalden alle Organe ab. Ist das rätselhaft? Nein. Lues setzt Gewebsschädigung, deren Ausdruck die W. B. R. ist. Bei Luesheilung soll diese wieder ersetzt werden. Das geschieht in überschießender Weise (Weigert). Daher geben Syphilitiker, deren positive Wassermann-Bruck-Reaktion durch Behandlung negativ wurde, eine positive Abderhaldensche Reaktion für alle möglichen Organe (Bornstein).

Warum sollten nicht für andere Fälle ähnliche Verhältnisse vorliegen? In höherem Sinne brauchbar würde das Verfahren allerdings erst dann, wenn derartige Ausschläge wie zwischen Männerserum und Plazenta unmöglich würden.

Nur ließe sich die diagnostische Verwertung für die einzelnen Krankheitsfälle nicht aufrecht erhalten. Jeder Entdecker eines neuen Verfahrens zahlt dem leidigen Hange nach diagnostischer Verwertung seinen Zoll. Mir ist das selbst so gegangen bei der „Psychoreaktion". Würden unsere Sinne in der Klinik mehr auf die Heilbestrebung als auf die Diagnose eingestellt, würden viele Entgleisungen vermieden.

Jedenfalls bedeuten die Abderhaldenschen Untersuchungen in ihren Grundzügen für die pathologische Biologie nichts Neues, wie jeder, der meinen Darstellungen gefolgt ist, leicht einsehen kann; nur die Nachweisverfahren sind neu. Schon Wassermann und Citron hatten durch Komplementbindung nachgewiesen, daß

selbst Kohlehydrate im Blute gegen sie eingestellte Kräfte erzeugen können. Mit den eingestellten Stoffen gegen die Eiweiße arbeitete die Immunitätswissenschaft seit Jahrzehnten; mit denen gegen Lipoide und Fette seit Jahren.

Die Annahme Abderhaldens, im gewöhnlichen Serum seien gar keine Abbaukräfte, ist falsch; sie sind nur nicht mit seinem Verfahren immer nachweisbar. Richtig ist, daß die Zellen, auch die beweglichen, schon gewöhnlicherweise verschiedene abbauende Kräfte besitzen. Richtig ist auch, daß die abbauenden Kräfte vermehrt werden durch Zufuhr blutfremder Stoffe, und daß sie um so abgestimmter werden, je reiner die Stoffe sind, d. h. je weniger sie ein Gemisch verschiedener Stoffe sind. Richtig, aber nicht neu, ist auch, daß schon Zellabsonderungen genügen, um gegen die Zellen Abbaukräfte erscheinen zu lassen. Richtig, aber nicht neu, ist auch der Nachweis einer gewissen Organabgestimmtheit (s. Linse unter Ausflockung, auch unter Zytolysine). Die Organe haben ja auch so verschiedene Verrichtungen, daß ihre Abgestimmtheit nicht anders als zu erwarten ist. Ihre Abgestimmtheit beruht — nur das wäre neu — vielleicht auf ihren Fermenten, deren Dasein außer Frage steht.

Wie wir aber sahen, ist die Reaktionsbreite von abgestimmten, gegen Zellbestandteile gerichteten, Antikörpern enger oder breiter, je nach der Struktur des Antigens. Wir sahen das bei Antikörpern gegen Eiweiß oder Lipoid. Ja, die spezifischen Lipasen hat man ja geradezu als die Lipoidantikörper angesprochen (Bergel). Die ganzen Fragen und Erscheinungen, die bei den Abderhaldenschen Reaktionen in Betracht kommen, fallen so sehr mit alledem, was wir über Antikörper sagen konnten, zusammen, daß es gesucht erscheinen müßte, sie anders zu deuten. Sicher ist es, daß die Verfahren Fermente, und zwar Proteasen, nachweisen. Diese fermentative Fähigkeit gehört zum Wesen des Antikörpers, weshalb man ihn auch als „spezifische Protease" ansprechen könnte. Das zeigt aber zugleich, wie einseitig es ist, aus einem Verfahren allgemein bindende Schlüsse zu ziehen. Denn Abderhaldens Verfahren sagen nichts aus über die Lipasen, die erst nach Rona-Michaelis einwandfrei nachweisbar sind.

So hätten wir denn schon spezifische Proteasen und spezifische Lipasen. Anstatt nun aber immer weiter zu trennen, erscheint es richtiger, beide als Äußerungen des großen Antikörpers aufzufassen, zumal sie mit den sonstigen Erscheinungen und Äußerungen des Antikörpers übereinstimmen. Der Antikörper

ist nicht Ferment, sondern er hat neben anderen Eigenschaften auch abgestimmte, fermentative!

Das schafft klare Verhältnisse.

So wird es nicht wundernehmen, daß die Abderhaldenschen Reaktionen eine gewisse Breite ohne strenge Grenzen haben. Sie können bei starkem Antikörpergehalt des Serums auch gegen Zellarten gerichtet sein, die nicht ins Blut als Reiz gelangten, die nur bestimmte Gruppen mit den ins Blut gelangten gemeinsam haben. Ebensowenig wird es wundernehmen, daß die Abderhaldenschen Verfahren nicht nur abgestimmte, sondern auch unabgestimmte Stoffe nachweisen. Ein unverdünntes Serum gibt, wie wir sahen, auf Grund der natürlich vorhandenen Abwehrstoffe dieselben Reaktionen wie ein verdünntes Immunserum. In einem unverdünnten Immunserum sind also auch abgestimmte und unabgestimmte gleichwirkende Stoffe beieinander. Und zum Dialysierverfahren wird das Serum — und zwar in großer Menge — unverdünnt benutzt!

Endlich wird es nicht verwundern, daß man mit den Abderhaldenschen Verfahren überhaupt nicht weiter kommt als mit den übrigen Immunkörperreaktionen. Das Bild, wie es sich jetzt einstellt, kann man auch mit der Komplementbindung erhalten. Und ein viel vollkommeneres gibt die Überempfindlichkeitsreaktion (Haut). —

Beachtenswert ist übrigens auch die Abderhalden widersprechende Erklärung Jacobis und Guggenheimers: Jede Zelle hat ein besonderes Ferment, das für Aufbau wie Abbau wichtig ist (Innenferment). Zerfällt die Zelle, so gelangt dies Ferment ins Blut. Deshalb sind für gewöhnlich schon solche Fermente im Blute vorhanden, da immer Zellzerfall da ist. Sie sind natürlich auf ihre eigene Zellart eingestellt. Gelangen Zellen vermehrt ins Blut, so werden um so mehr Fermente frei. Gelangen Chorionteile ins Blut, so werden beim Zerfall Chorionfermente frei, die durch Abderhaldens Verfahren nachgewiesen werden. Je reiner die Zellart, um so reiner muß auch die Fermentwirkung abzulesen sein. —

Jedenfalls ist der Hinweis auf den eigenen Stoffwechsel jeder einzelnen Zelle das wichtigste an Abderhaldens Untersuchungen.

Technik.

A. Dialysierverfahren.

Nur die Umrisse seien hier angegeben.

1. Prüfen der Dialysierschläuche (Diffusionshülsen Schleicher und Schüll 579 und 579a) auf Undurchlässigkeit für Eiweiß.

Die Hülsen werden in kleine 20 ccm Wasser enthaltende Erlenmeyerkolben gestellt und jede mit 2,5 ccm einer 5%igen Eiweißlösung gefüllt. Hülseninhalt und Außenflüssigkeit werden mit Toluol überschichtet. Nach 16stündigem Aufenthalte im Brutschranke (37°) werden 10 ccm Außenflüssigkeit abgehebert, mit 1 ccm einer 1%igen wässerigen Ninhydrinlösung versetzt und 1 Minute lang im Kochen erhalten. Die Hülsen, bei denen die Außenflüssigkeit nach dem Kochen eine Violettfärbung zeigt, scheiden als unbrauchbar aus. Sie sind für Eiweiß durchlässig.

2. Prüfen der Hülsen auf gleichmäßige Durchlässigkeit von Pepton.

Die Hülsen, die der eben geforderten Bedingung genügt haben, werden ausgespült und 1 Minute gekocht. Jede Hülse wird mit 2,5 ccm einer wässerigen 1%igen Seidenpeptonlösung beschickt. Bei der Ninhydrinprüfung sollen alle Hülsen gleiche Durchlässigkeit, also den gleichen Farbenton zeigen. Die erhebliche Abweichungen zeigen, scheiden aus.

3. Darstellung der Organe.

Die frischen Organe werden in erbsengroße Stücke geschnitten und 24 Stunden in fließendem Wasser gehalten. Dann mit der fünffachen Menge Wasser jeweils 5 Minuten so lange gekocht, bis 10 ccm (filtriert) davon mit 1 ccm Ninhydrin versetzt, keine Reaktion geben.

Die Organe werden in sterilem Wasser aufbewahrt, und zwar kommt in die Gefäße zuerst Chloroform, dann das Organ + Wasser, überschichtet wird das Ganze mit Toluol. Die Organe befinden sich also zwischen Chloroform und Toluol.

4. Eigentlicher Versuch.

In den geprüften Schlauch kommen 1,5 ccm Patientenserum und etwa 1/2 g des zu prüfenden Organes. Schlauch und Außenflüssigkeit werden mit Toluol überschichtet und 16 Stunden in den Brutschrank gestellt. Man entnimmt dem Dialysat wiederum 10 ccm und versetzt sie dieses Mal mit 0,2 ccm Ninhydrinlösung, kocht 1 Minute und liest das Ergebnis nach einer halben Stunde ab. Jede, auch die geringste Violettfärbung gilt als positive Reaktion. Zur Kontrolle setzt man einen Versuch an, wobei der Schlauch nur 1,5 ccm Serum enthält. Die Reaktion kann als positiv gelten, wenn 1. die Kontrolle keine Farbänderung aufweist oder 2. wenn der Schlauch, der das Organ enthält, einen erheblich stärkeren Ausschlag zeigt als das Kontrolldialysat.

Die Hauptfehlerquellen sind undichte Hülsen, hämolytisches Serum (?) und nicht blutfreie Organe. Beim Ansetzen der Probe tut man gut, wie bei einer sterilen Operation zu verfahren. Die Schläuche und Organe möglichst wenig mit den Fingern zu berühren usw.!

Bei fieberhaften Erkrankungen, bei Ansaugung von Blutergüssen, bei Entkräfteten usw. enthält das Blut verhältnismäßig mehr Stoffe, die dialysieren und die Probe geben. In solchen Fällen kann man die Probe mit 1 ccm Serum ansetzen.

B. Optisches Verfahren.

Dazu bedarf man der aus den zu prüfenden Organen dargestellten Peptone. Die Technik der Peptondarstellung ist nicht leicht, muß genauestens unter Anleitung geübt sein, braucht hier also nicht beschrieben zu

werden (siehe Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. 6, S. 223, 1912).

Zur Reaktion verwendet man Polarisationsrohre, die genau 2 ccm fassen. Es wird 1 ccm Serum, das völlig hämoglobinfrei sein muß, mit 1 ccm der Peptonlösung (5—10%ige Lösung des Peptons in physiologischer Kochsalzlösung) im Reagenzglase gemischt. Das Gemisch muß völlig klar bleiben. Es wird nun in das Polarisationsrohr eingefüllt. Dieses ist bereits auf 40° vorgewärmt. Es besitzt einen Wassermantel, um zu verhindern, daß es sich rasch abkühlt. Nunmehr wird das Drehungsvermögen festgestellt. Dann wird das Rohr mit Inhalt in den Brutschrank gebracht. Von Zeit zu Zeit — in besonderen Fällen alle Stunden, im allgemeinen alle 2—3 Stunden — wird das Drehungsvermögen wieder bestimmt. Auf mehr als 36 bis höchstens 48 Stunden wird die Beobachtung nicht ausgedehnt. Findet kein Abbau statt, dann bleibt das Drehungsvermögen stät. Sind Fermente wirksam, dann beobachtet man, daß das Gemisch sein Drehungsvermögen ändert. Man erhält im allgemeinen mit einer bestimmten Peptonlösung eine ganz typische, immer wiederkehrende Art des Abbaues, die sich durch eine Kurve darstellen läßt. In besonderen Fällen sieht man abweichende Arten des Abbaues. So tritt z. B. in normalen Fällen mit einer bestimmten Peptonlösung beständig eine Vermehrung der Linksdrehung ein. In besonderen Fällen nimmt dagegen die Linksdrehung ab, um vielleicht wieder nach rechts umzukehren.

Für die Prüfung von Erregern bedient man sich der durch Säureverfahren aufgeschlossenen Erreger. Auf diesem höchst einfachen Wege haben wir zwei geradezu ideale Ausgangsstoffe gewonnen: Das Dialysierverfahren verlangt einen Ausgangsstoff, dessen Auszüge keine Spur von Ninhydrinreaktion geben (siehe unseren Rückstand); das optische Verfahren verlangt Peptone und Polypeptide als Ausgangsstoff (siehe unser Filtrat). Die bisher höchst schwierige Peptondarstellung aus Spaltpilzen ist durch unser Verfahren leicht gemacht.

C. Interferenzverfahren.

Flüssigkeitsinterferometer von Hirsch. Werden die Kammern des Apparates mit Stoffen verschiedener Lichtbrechung gefüllt, so verschiebt sich die Interferenz.

Zwei Röhrchen, eines mit Serum, eines mit Serum + Organpulver 0,05—0,1) 24 Stunden bei 37°, ausschleudern, dann in den Apparat. Bei Abbau zeigt die Probe Serum + Organpulver eine Verschiebung im Apparat. Näheres siehe bei Hirsch, Abderhaldens Handbuch Bd. 8.

B. Lipasennachweis.

(Rona-Michaelis.)

Was die Abderhaldenschen Verfahren für die Proteine und Proteasen, bedeuten die Lipasereaktionen für Lipoide und Lipasen. Sie sind also ein notwendiges Seitenstück zur Abderhaldenschen Lehre. Leider ist die Technik schwierig und nur für die unabgestimmte Lipasenvermehrung geübt. Der spezifische Lipasennachweis muß noch gründlicher ausgearbeitet werden.

Die Verfahren von Rona-Michaelis arbeiten mit Butyrin und Tributyrin. Durch lipasenhaltiges Serum wird Fettsäure abge-

spalten, wodurch Oberflächenveränderung eintritt. Messung am Stalagmometer.

Um abgestimmte Lipasen gegen Erregerlipoide und Fette, die ja besonders zusammengesetzt sind, nachzuweisen, müßte man natürlich die Erregerlipoidfette selber benutzen. Ob dazu das Rona-Michaelissche Verfahren genügt, bleibt abzuwarten. Ebenso ob die Jodzahlbestimmung dazu geeignet ist.

Technik.

Äußerst peinlich. S. Bioch. Zeitschrift 31. 1911.

C. Antifermente.

Wir sahen, daß fermentative Vorgänge bei der komplexen Antikörperbildung beteiligt sind, wenn sie nicht gar die alleinigen Träger dieser Wirkung sein sollten. So ist bei dem hämolytischen Antikörper auf alle Fälle ein Antilipoid, ein abgestimmtes Ferment gegen Lipoide beteiligt. Und wie wir sahen, läßt sich gegen einen Antikörper wieder ein Antikörper gewinnen, im herangezogenen Falle also ein Antihämolysin, was die Wirkung des Hämolysins hemmt oder aufhebt. Also eigentlich ein Anti-Antikörper. Gleichgültig ob der Antikörper ein abgestimmter Fermentkomplex ist, oder ob nur abgestimmte Fermente an ihm beteiligt sind, jedenfalls muß der Antikörper gegen einen Antikörper Antifermente enthalten, wenn er nicht gar ein Anti-Ferment ist.

Der Antikörper enthält Fermente besonderer Art. Gibt es gegen diesen wieder einen Antikörper, so wird es auch gegen die gewöhnlichen Fermente einen solchen geben können. Wir werden also nicht nur Antihämolysine, Antiagglutinine usw. erzeugen können, sondern auch Antitrypsine, Antidiastasen usw. Nur wird man sich nicht wundern, daß derartige Antifermente auch schon gewöhnlicherweise im Blute vorkommen. Denn die Fermente stammen aus Zellen, und irgendwo ist immer Zellzerfall im Körper. So enthalten z. B. die polymorphkernigen Leukozyten ein eiweißspaltendes, trypsinartiges Ferment. Zerfallen viel Leukozyten, so vermehrt sich im Serum die Fähigkeit, Eiweißfermentwirkung aufzuheben. Die Wirkung richtet sich ebenso gegen Trypsin wie gegen Leukozytenferment. Selbstverständlich sieht man also bei verschiedenen Krankheiten ein Schwanken der Fermenthemmung im Serum. So findet man z. B. bei der Basedowschen Krankheit im Serum eine Vermehrung der Fermenthemmung. Auch bei Kachexie mit starkem Eiweißzerfall (Kar-

zinom, Sepsis u. a.) hat Menschenserum vermehrte Fähigkeit, die abbauende Kraft von Trypsinlösungen zu hemmen oder aufzuheben.

Dargestellt wurden außer Antitrypsin (Antileukozytenferment) und Antidiastasen: Antipepsin, Antilab, Antiemulsin, Antifibrinferment, Antisteapsin. Auch therapeutisch wurden Antifermente verwendet, ohne wesentlichen Erfolg. Man konnte ja daran denken, seröse Flüssigkeiten in starke Leukozytenansammlungen einzuspritzen, um die einschmelzende Tätigkeit der Leukozytenfermente hintanzuhalten. Doch erklären sich die berichteten Erfolge wohl mehr derart, daß dadurch die Zellen zur Abgabe erregerfeindlicher Kräfte gereizt werden.

Technik.

1. Serumplattenverfahren.

Dazu sind nötig: 1. eine Löfflersche Serumplatte, 2. Ferment (0,1 g Trypsin mit 5 ccm Glyzerin und 5 ccm dest. Wasser geschüttelt, 1/2 Stunde bei 55° Schütteln, filtrieren), 3. Serum. Man bringt dann steigende Menge von Trypsin mit Serum auf die Platte und beobachtet die Verdauung.

2. Kaseinverfahren.

Dazu sind nötig: 1. Kaseinlösung (1 g Kasein gelöst in 100 n/10 NaOH, neutralisiert mit n/10 HCl gegen Lackmus, auffüllen auf 500 NaCl-Lösung), 2. Trypsin (0,5 g Trypsin puriss. Grübler gelöst in 50 ccm NaCl-Lösung + 0,5 ccm N-Sodalösung, aufgefüllt auf 500 NaCl-Lösung), 3. Essigsäure (5 ccm Essigsäure + 45 ccm Alkohol + 50 ccm Wasser).

Versuch: In jedes Röhrchen 2 ccm Kaseinlösung und 0,5 ccm einer 2% Serumverdünnung. Trypsin in steigenden Mengen, nach 1/2 Stunde im Brutschrank zu jedem Röhrchen einige Tropfen Essigsäure.

Essigsäure fällt das Kasein. Ist es verdaut, kann es nicht mehr ausgefällt werden.

XII.

Kolloidchemie und Kolloidreaktionen.

Ich sagte schon, daß wir der Kolloidchemie in der Biologie sehr viel verdanken, daß es aber wiederum von beschränktem Denken zeugen würde, wollten wir alle biologischen Vorgänge mit ihr erklären, oder gar mit ihrer Hilfe hinter das Geheimnis des Lebens kommen. Vor allem gilt es zu bedenken, daß alle Erklärungen nur für das Reagenzglas wirklich ausreichen. Zwischen den Einzelerscheinungen des Glases und dem Vorgang des Körpers klafft der große Riß, dessen Überbrückung nur mit äußerster Besonnenheit und Bescheidenheit versucht werden darf. Welche Verbreiterung wir ihr verdanken, soll dieser Abschnitt lehren. Mein Mitarbeiter, Privatdozent Dr. Hans Schmidt, hat diese Seite unseres Wissens seit Jahren zu seinem Sonderstudium gemacht. Ich kann deshalb nichts Besseres tun, als ihm selber in diesem Kapitel das Wort zu erteilen:

A. Allgemeines.

„Alle Immunitätsreaktionen, überhaupt alle Vorgänge im Körper spielen sich in Lösungen ab. Aber im Körper sind die Lösungen nicht von der einfachen Art einer Salz- oder Zuckerlösung, sondern die Säfte in und außerhalb der Zellen sind Lösungen, die außer Salzen noch eine Menge Stoffe enthalten, die nur als Kolloide gelöst vorkommen.

Der kolloide Zustand unterscheidet sich von den anderen Zuständen (flüssig — fest — gasförmig) nicht grundsätzlich, sondern bildet zwischen fest und flüssig einen Übergang ohne scharfe Grenzen. Trotzdem bietet er eine Reihe besonders auffälliger Erscheinungen, so daß dadurch eine, wenn auch etwas willkürliche Abgrenzung zweckmäßig erschien.

Was ist Kolloid?

Zunächst kann ein Stoff nur dann in Lösung gehen, wenn er gewisse chemische Affinitäten zu dem Lösungsmittel hat. Jedes Atom und jedes Molekül hat neben den hauptsächlichen chemischen Affinitäten, den Hauptvalenzen, deren Wirkungsweise die Chemie lehrt, noch Nebenvalenzen, und diese bedingen eine Reihe von Erscheinungen mehr physikalischer Art, wie Lösungsbestreben, Benetzbarkeit, Adsorption usw. Nur wenn solche chemische Affinitäten zu dem Lösungsmittel vorhanden sind, kommt es zur Lösung. Betrachten wir als Lösungsmittel nur Wasser, so wird die Löslichkeit eines Salzes durch die hydrophile Wirkung seiner Ionen bedingt. (Auch im festen Salz kommen Ionen vor.) Diese hydrophile Wirkung ist von der Größe, Ladung und Struktur der beteiligten Ionen abhängig. Der Erfolg des Lösungsvorganges in Wasser ist eine Anlagerung von Wasser (Hydratation),

also gewissermaßen die Bildung einer Wasserhülle um das Ion. Diese ist bei Ionen je nach dem Grade ihrer Löslichkeit groß oder klein. Bei guter Löslichkeit wird auch in der weiteren Umgebung das Wasser, wenn auch locker, angezogen. Ist mehr Wasser vorhanden als das Salz im Kristallwasser bindet, so kommt eine Lösung zustande, in der die Teilchen unabhängig voneinander frei beweglich sind.

Diese Art der Verteilung eines Stoffes in Wasser ist die denkbar feinste. Man nennt die Lösungen molekulardisperse oder kristalloide.

Die Haltbarkeit der Lösung wird, wenn genügend Lösungsmittel vorhanden ist, durch die Molekularbewegung bedingt. Diese ist von der Temperatur abhängig und ihre Stoßwirkung auf größere Teilchen, Bakterien usw. ist das, was 1827 der Botaniker Brown als Molekularbewegung beschrieb. Diese wirkt auch dem Streben der Teilchen, sich zu größeren Molekularverbänden (Polymerisationcn, Agglomerationen) aneinanderzulagern, entgegen.

Sind die Moleküle des gelösten Stoffes von vornherein größer, z. B. Zucker, so ist je nach der Affinität zu Wasser auch die Wasserhülle eine grössere, d. h. es wird mehr Wasser gebunden, so daß, wenn nur wenig Wasser zur Lösung vorhanden ist, auch die freie Beweglichkeit der Teilchen leidet, mithin die Zähigkeit (Viskosität) der Lösung mit steigender Konzentration des gelösten Stoffes (= dispersen Phase) im Verhältnis zur vorhandenen Menge Lösungsmittel schnell zunimmt.

Wir haben in solchen Lösungen bereits den Übergang zu den echten, kolloid gelösten Stoffen. Das Urbild eines solchen Stoffes ist der Leim, wonach die ganze Gruppe ihren Namen erhalten hat, auch die Gelatine gehört hierher. Bei ihr ist die Affinität zu Wasser bereits sehr groß, so daß bis zu 99% des Wassers gebunden werden. Ist nicht mehr Wasser vorhanden, so wird alles verfügbare Wasser bei niedriger Temperatur so gebunden, daß aus Mangel an Gleitmaterial die freie Verschiebbarkeit der Teilchen aufhört und die Masse erstarrt. Nur wenn durch Erhitzen die molekulare Bewegung gesteigert und dadurch die aneinander gelagerten Teilchen gesprengt und eine weitere gegenseitige Anziehuug verringert wird, ist eine solche Gelatinelösung flüssig, um aber beim Abkühlen wieder zu erstarren. Dieser Vorgang ist bei allen echten Kolloiden reversibel. Man sagt: die kolloide Lösung ist aus dem Solzustand in den Gelzustand übergegangen. Auch beim Eintrocknen wird aus einem Gelatinesol ein Gel und durch Hinzufügen von Wasser kann das Gel wieder in ein Sol übergeführt werden.

Bei derartigen echten Kolloiden haben wir große Moleküle, oder durch Polymerisation entstandene größere Molekülkomplexe mit einer im Vergleich zu den Kristalloiden kleinen Wasserhülle. Diese Wasserhülle wird jedoch sehr fest gehalten und ist durch mechanische Mittel, wie Verdunstung, nur langsam und schwer zu entfernen. Dieser geringen aber festhaftenden Wasserhülle verdanken die Teilchen:

1. Die Zähigkeit, die mit relativer Abnahme des Lösungsmittel sehr schnell wächst.

2. Die geringe osmotische Wirkung. Der osmotische Druck ist der Ausdruck für das Streben der gelösten Teile nach größtmöglichster Wasserhülle und kommt nur da zur Beobachtung, wo dieser Ansaugung von Wasser Hindernisse in Form halbdurchlässiger Membranen entstehen. Die Wasseraufnahme des Gels vollzieht sich unter Quellung und schreitet fort bis zur

größtmöglichsten Wasserbindung. Ist dann noch Wasser frei vorhanden, ist der Zustand des Gels kolloidflüssig, aber ohne daß merkbare weitere Wasseranziehung erfolgt.

3. Die geringe Beeinflussung auf den Gefrierpunkt des Wassers, die auf den gleichen Ursachen beruht wie der osmotische Druck.

4. Die mangelnde Diffusionsfähigkeit. Durch halbdurchlässige Membranen kann eben nur das Lösungsmittel treten, nicht aber die gelösten großen Teilchen mit ihren festen Wasserhüllen (Dialyse). Umgekehrt kann ein Gelatinesol selbst eine Art halbdurchlässige Membran bilden, da sie nur Teilchen durchtreten läßt, deren Umfang die feinen Wasserstraßen nicht übertrifft, die das nicht gebundene und in etwas verschiebliche Wasser noch zwischen den Wasserhüllen der Gelatinekomplexe läßt. Darauf beruht die Ultrafiltration, die man auch mit Kollodiummembranen vornehmen kann. Nur handelt es sich bei Kollodiumlösungen nicht um Hydrosole, sondern um Alkoholosole.

5. Die Tyndallerscheinung. Das seitlich auffallende Licht wird an den großen Molekülkomplexen abgebeugt; es wird dabei zum großen Teil polarisiert und liefert den als Tyndallerscheinung bekannten Lichtkegel.

Diese Erscheinungen sind gewissermaßen charakteristisch für Kolloide.

Nun gibt es aber eine große Reihe von Stoffen, die nicht ohne weiteres mit Wasser in kolloide Lösung gehen, ja, die meisten davon sind überhaupt in Wasser unlöslich und bedürfen, um in Lösung zu gehen eines Stoffes, der seine Lösung vermittelt, der also selbst genügende Affinität einmal zum Wasser hat, dann aber auch zu dem unlöslichen Stoff, um dadurch an seine Oberfläche adsorbiert zu werden. Sind diese Lösungen Kolloide, so muß der lösungsvermittelnde Stoff selbst echte kolloide Lösung geben. Wir haben sehr triftige Gründe zu dieser Art von Stoffen, die also erst eine Lösungsvermittlung brauchen, um in Wasser kolloid gelöst zu sein, das Eiweiß zu rechnen.

Wir wollen im folgenden die Hauptmerkmale dieser Klasse von unechten Kolloiden an dem Beispiel des Eiweißes erörtern, weil das Eiweiß das für den Biologen wichtigste Kolloid ist und anderseits die Folgerungen für andere unechte Kolloide sich dann leicht ergeben. Auf jeden Fall ist vieles auf diesem Gebiet noch hypothetisch.

Eiweiß ist als solches unlöslich. Erst durch seine Abbaustoffe (Polypeptide, Albumosen), die auf Grund chemischer Affinitäten an der Oberfläche adsorbiert werden, und die ihrerseits wasserlöslich sind, wird auch der an und für sich unlösliche Eiweißkern mit einer Wasserhülle umgeben, und so seine Lösung vorgetäuscht.

Die kolloide Löslichkeit des Eiweißes beruht demnach auf der Hydrophilie seiner Abbaustoffe, und zwar der höheren nicht dialysabeln. Alle Mittel, die wasserentziehend wirken, wie Zufügung von Neutralsalzen oder Alkohol, fällen das Eiweiß aus, weil sie den Abbaustoffen die Wasserhülle verringern und dadurch dem Bestreben der Molekülkomplexen sich aneinander zu lagern, Vorschub leisten.

Im Körper treten uns Eiweißlösungen im Serum, Perikardflüssigkeit, Liquor, sowie pathologisch in Ex- und Transsudaten entgegen. Das Serum ist eine starke Eiweißlösung, 4%. Seine Reaktion ist bikarbonat-alkalisch, und die Lösung vermittelnden Abbaustoffe sind daher in Form der gutlöslichen Alkalisalze vorhanden. Wird durch geringen Säurezusatz, $^{n}/_{300}$ HCl, eine Umwandlung der Alkalisalze der Aminosäuren in die freien Säuren bewirkt,

so kommt es, weil diese weniger wasserlöslich sind, zu einer Verminderung der Wasserhülle, zur Aggregierung und Ausflockung. Überschuß von Säure bewirkt eine chemische Umsetzung zu Säurebindungen, die wiederum gut löslich sind.

Es ist leicht einzusehen, daß die Eiweißteilchen, deren unlösliche Kerne am größten sind, d. h. die am geringsten dispers sind, am leichtesten in ihrer Stabilität gestört werden. Die Stabilität ist der Ausdruck für den Gleichgewichtszustand zwischen dem trennenden Bestreben der Wasserhüllen und der Molekularbewegung einerseits und der Neigung zur Aneinanderlagerung anderseits. Ist das Gleichgewicht ein labiles, so überwiegt bereits bei geringer Störung (Spuren von Säure, geringe Zufuhr von Neutralsalz) die Neigung der Teilchen zur Verklebung. Je gröber dispers also ein Eiweiß ist, je leichter wird es ausgeflockt werden können.

Es gibt nun im Serum nur ein Eiweiß, nämlich das arteigene Eiweiß aus den Körperzellen, was durch deren Zerfall (?) in den Säftestrom gelangt (Herzfeld und Klinger). Aber das gleiche Eiweiß kommt in abgestuften Dispersitätsgraden vor, anfangend mit dem Fibrinogen, Euglobulin, Pseudoglobulin, zu dem am schwersten fällbaren Albumin, den nicht mehr fällbaren aber noch nicht dialysierbaren Abbaustoffen und schließlich zu den dialysierbaren Abbaustoffen, die bereits den Übergang von den echten Kolloiden zu den Kristalloiden geben. In diesem Sinne besteht wahrscheinlich ein steter Kreislauf. Die Trennung des Serumeiweißes in verschiedene Eiweißkörper nach ihrer Aussalzbarkeit ist eine unscharfe und berechtigt nicht, verschiedene Stoffe anzunehmen.

Die Möglichkeit, ausgesalzen oder durch andere wasserentziehende Mittel gefällt zu werden, sehen wir auch bei den echten Kolloiden, z. B. der Gelatine. Aber während der Vorgang bei dieser reversibel ist, ist er bei den unechten Kolloiden wie dem Eiweiß leicht irreversibel, wenn nicht sehr schonend vorgegangen und die Wasserentziehung (Alkohol) zu lange anhält. Der große Unterschied tritt zwar erst beim Erwärmen zutage. Während, wie vorher erwähnt, die Gelatine beim Erhitzen flüssiger wird, wird eine Eiweißlösung (bei streng neutraler Reaktion) ausflocken.

Wird eine Serumeiweißlösung erhitzt, so setzt zunächst einmal eine vermehrte Hydrolyse ein, die zur Folge hat, daß die Aufspaltung an der Oberfläche der Eiweißteilchen zu niederen Abbaustoffen fortschreitet. Dies hat eine Zunahme an hydrophilen Stoffen zur Folge, die dazu auch noch weniger fest adsorbiert werden, und da außerdem noch der Vorgang der Hydrolyse einen Teil des freien Wassers in Anspruch nimmt, so kommt es in der an und für sich schon stark konzentrierten Eiweißlösung zu einer Abnahme der Lösungsvermittlung, zu einer Aneinanderlegung der Molekülkomplexe, zu einer Abnahme der Viskosität bis zum Schwinden der freien Beweglichkeit und der Bildung einer Gallerte. Vermeidet man den Wasserschwund durch vorherige Verdünnung, so bleibt die Gallertbildung aus. Zum Unterschied von Gelatine läßt sich diese Gallerte nicht wieder in Lösung bringen. Im Gegenteil, während bei stärkerem Erhitzen die Gelatine flüssiger wird, koaguliert das Serum, d. h. das unlösliche Eiweiß trennt sich von seinen Abbaustoffen. Dadurch wird die Lösung durch den Wechsel im Brechungexponenten der dispersen Phase trübe.

Nimmt man durch vorherige Neutralisation den lösungsvermittelnden Abbauprodukten die Alkaligruppe, so tritt die Abnahme der Lösungsver-

mittlung um so schneller auf, und eine Gallertbildung im Serum kommt nicht zustande. Vielmehr setzt beim Erwärmen auf 65°—70° sofort eine Trübung ein.

Nun macht man bei biologischen Reaktionen weitgehend Gebrauch von einer Erwärmung der Sera auf 55° für eine halbe Stunde (Inaktivierung). Welchen Einfluß hat dieser Vorgang auf das Serum?

Auch dabei kommt es zu einer vermehrten Aufspaltung der an den Eiweißoberflächen adsorbierten lösungsvermittelnden Abbaustoffe. Dies bedingt eine Abnahme der höheren, fester haftenden Abbauprodukte. Die niederen haften nur locker und gehen leichter in das Wasser über (quantitative Zunahme der mit Ninhydrin reagierenden Stoffe). Dadurch verarmt ein Teil der Serumeiweiße an Lösungsvermittlern und wird gegen wasserentziehende Mittel empfindlicher. Eine sogen. Globulinfällung durch Neutralsalz erzielt einen größeren Niederschlag als im unerhitzten Serum. Eine ähnliche Wirkung bewirkt die Neutralisation mit n/300 HCl, wodurch, wie schon oben bemerkt, ebenfalls die Löslichkeit der Abbauprodukte verringert wird. Was jedoch ausfällt, sind nicht die Eiweiße, die man in nativem Serum als Euglobuline bezeichnet (Chick und Martin), sondern das Erhitzen bewirkt gerade, daß die gröber dispersen Eiweißanteile feiner aufgeteilt werden, so daß sie also verschwinden. Im erhitzten Serum tritt daher die Ausfällung von Euglobulinen durch bloßen Wasserzusatz nicht mehr auf. Auch verschwindet das grob disperse Komplementmittelstück. Beim Erhitzen auf 58°–60° verschwinden auch die meisten Immunkörper, die man ebenfalls als grobdisperse Stoffe annehmen muß, weshalb sie sich ja im nativen Serum fast stets in der Euglobulinfraktion nachweisen lassen.

Es ist also in dem inaktivierten Serum zu einem Schwund der nativen Euglobuline gekommen und nicht zu deren scheinbarer Stabilisierung. Dagegen ist im ganzen eine Vermehrung von solchen Eiweißen eingetreten, die besonders labil gegen wasserentziehende Mittel sind, und die bei nur geringer (ev. durch Adsorptionsvorgänge verursachten) Dispersitätsverminderung zur Ausflockung neigen. Darauf begründet sich die bessere Verwendbarkeit des inaktiven Serums zu allen möglichen Flockungsreaktionen.

Das durch Erhitzen oder energische Wasserentziehung in Gelzustand übergeführte Eiweiß kann nun nicht so ohne weiteres wieder in Lösung übergeführt werden. Der Vorgang ist irreversibel. Hat das Eiweiß durch wiederholtes Kochen alle seine Abbaustoffe an das Kochwasser abgegeben (Abderhaldens Organeiweißdarstellung), so ist es gänzlich unlöslich geworden. Es kann aber doch wieder in Lösung gebracht werden (Peptisation),

1. indem man Abbaustoffe zufügt,

2. indem man teilweise durch Fermente abbaut. Diese Wiederauflösung geht jedoch zum Unterschiede von Gelatine immer mit einem Verlust an Eiweiß einher. Das wieder in Lösung gehen durch Abbaustoffe (peptisieren), geschieht am besten und schnellsten durch die eigenen Abbaustoffe, die durch fermentative Hydrolyse freiwerden (Spezifität der Abbaufermente),

3. durch Einwirkung von Alkali oder Säure, die in wässeriger Lösung zur Hydrolyse und Bildung von Abbauprodukten führen. Alle diese Maßnahmen führen dem Eiweiß wieder Lösungsvermittler zu. Peptisation ist also die Wiederauflösung der Gele, die durch irreversible Fällung aus unechten Kolloidlösungen entstanden sind.

Auch unlösliche Metalle können mit Wasser in Sole übergeführt werden. Hier wie bei jeder Bildung eines Kolloides kann der kolloide Zustand auf zwei grundsätzlich verschiedenen Wegen erreicht werden. Einmal indem man von molekulardispersen Systemen ausgeht und eine Aggregierung der Teilchen durch Verdichtung (Kondensation) einleitet. Das ist der Fall bei der Herstellung von kolloiden Metallen durch Kondensation ihrer im elektrischen Flammenbogen erzeugten Dämpfe, oder bei der Fällung des schwerlöslichen Bariumsulphates durch eine Ionenreaktion. Auch die Eiweißkörper, die schon chemisch als Kondensationsprodukte anzusprechen sind, sind durch Kondensationsvorgänge gebildet worden, deren Einzelheiten uns jedoch nicht bekannt sind.

Der andere Weg zur Bildung kolloider Systeme ist die Aufteilung grober Teile in feinere (Dispersion). Da dieser Vorgang stets gegen Kohäsion Arbeit zu leisten hat, ist er stets ein gezwungener und tritt spontan nur selten ein. Am ersten noch bei der Emulgierung von Fetten unter Zusatz von Alkali.

Untersuchen wir nun ein Metallsol näher, so finden wir, daß das Sol in reinem Wasser sehr unstabil ist. Die Affinität zu Wasser ist eben sehr schwach. Die Menge der adsorbierten Wassermoleküle oder Wasserionen ist sehr gering; daher ist solch ein Sol sehr empfindlich gegen Salzzusatz. Hierbei wirkt aber das Salz nicht so sehr im Sinne einer Wasserentziehung, denn in dem Metallhydrosol ist genügend freies Wasser vorhanden, sondern im Sinne einer Beeinflussung der elektrischen Ladung der Metallteilchen. Diese gleichnamige elektrische Ladung der Teilchen wirkt ihrem Bestreben zu Aneinanderlagerung entgegen und ist somit eine der Ursachen für die Stabilität des Sols. Unter dem Einfluß eines elektrischen Potentialgefälles wandern die Teilchen zu den Elektroden (kolloide Kataphorese).

Diese Erscheinung findet sich bei allen Kolloiden. Nur der Sinn der Ladung ist verschieden. Bei Eisen- und Aluminium-Hydroxydsolen, sowie bei basischen Farbstoffen sind die Teilchen positiv geladen (Wanderung nach der Kathode), während z. B. die Teilchen von Gold-, Silber-, Platin-, Schwefel-, Mastix-, Gummiarabikum-, Stärke-, Kieselsäurehydrosolen sowie bei sauren Farbstoffen negativ geladen sind und zur Anode wandern. Maßgebend für den Ladungssinn der Teilchen ist die Adsorption von $H^{\cdot}$- oder $OH^{\prime}$-Ionen, die beim Lösungsvorgang im Wasser vor sich geht. Wird nun eine geringe Menge Neutralsalz dem Sol zugefügt, so findet durch Adsorption eine Entladung der Teilchen statt, so daß diese jetzt dem Streben sich aneinander zu lagern nachgeben und ausflocken. Ein Zuviel an Salz bewirkt dagegen elektrische Umladung der Teilchen und erneute Stabilisierung. Diese Stabilisierung bleibt aber bei reinem Wasser oder wässeriger Neutralsalzlösung als Lösungsmittel gering. Daher fügt man dem Wasser bei der Herstellung von Metallsolen Lösungsvermittler bei, wie Alkali, Gelatine, Albumosen, Agar-Agar usw. Werden diese Stoffe an die Oberflächen der Metallteilchen adsorbiert, so verhält sich das Metallsol als ob es ein Hydrosol des lösungsvermittelnden Stoffes sei. Da dieses sehr viel stabiler ist, so übt es für das Metallteilchen die Wirkung eines Schutzkolloides aus.

Schutzkolloide können alle Stoffe sein, die an die Oberfläche an sich wenig stabiler Teilchen adsorbiert werden, und dadurch, daß sie selbst kolloid gelöst werden, die kolloide Lösung der betreffenden Teilchen verbessern und gegen dispersitätsvermindernde Einflüsse schützen. Sind die Teilchen

an sich unfähig, gelöst zu werden, so ist die Rolle der Schutzkolloide eine reine Lösungsvermittlung.

Die eben besprochene Art der Elektrolytausfällung der dispersen Phase spielt eine große Rolle bei den sogenannten hydrophoben Kolloiden, d. h. Lösungen, in denen die Teilchen nur geringe Affinität zu Wasser haben, und nicht durch Schutzkolloide geschützt sind. Bei den echten, wie unechten hydrophilen Kolloiden dagegen spielt die elektrische Ladung eine wenn auch bedeutungsvolle so doch untergeordnetere Rolle. Hier hat das Vorhandensein oder die Störung der Wasserhülle den entscheidenden Einfluß. Immerhin fällt das Flockungsoptimum meist mit dem Zustand der Entladung der Teilchen (isoelektrischer Punkt) zusammen, weil gleichzeitig damit die Hydrophilie der echten Kolloide, also auch die Lösungsvermittlung bei den unechten Kolloiden am geringsten ist.

Außerdem bestehen aber nahe innere Zusammenhänge, denn der isoelektrische Punkt (der bei amphoteren Elektrolyten oder Ampholyten, wozu die Eiweißabbaustoffe gehören, durchaus nicht mit neutraler Reaktion identisch zu sein braucht) ist bei vielen Ampholyten ein Fällungsoptimum, ein Löslichkeitsminimum, ein Zähigkeitsminimum, ein Quellungsminimum, ein Agglutinationsoptimum usw. Dabei ist der isoelektrische Punkt nicht immer ein bestimmter Punkt, sondern manchmal (durch den Dissoziationsgrad des Ampholyten als Säure oder als Base bedingt) eine Zone.

Ebenfalls auf Änderung der Teilchenladung beruht die Ausflockung durch entgegengesetzt geladene Kolloidlösungen. Solche fällen sich immer aus, wenn optimale Mischungsverhältnisse vorliegen. Das Fällungsoptimum liegt zwischen den isoelektrischen Punkten der beiden reagierenden Kolloide. Ist ein Sol im Überschuß vorhanden, wird die Ausflockung verhindert. Auch hier wird bei hydrophilen echten Kolloiden (Gelatine) durch die Rolle der Wasserbindung der Vorgang verwickelter und die Entladung braucht noch nicht von Ausflockung gefolgt zu sein.

In engstem Zusammenhang damit steht die Adsorption. In der Tat ist die Aneinanderlagerung der Teilchen beim Vermischen zweier entgegengesetzt geladener Kolloide bereits ein Adsorptionsvorgang. Alle Adsorptionsvorgänge führen zu einer Teilchenvergrößerung und somit zur Dispersitätsverminderung. Aber ihre Ursache ist nicht einheitlich und meistens das Ergebnis verschiedener Kräfte, der elektrischen Anziehung und der chemischen Affinität der Nebenvalenzen, von denen die chemische Affinität die maßgebendere Rolle spielt.

Der Vorgang der Adsorption wird bedeutend erleichtert durch die ungeheuere Vergrößerung der Oberfläche bei einem kolloiden Stoff. Dadurch erst wird aus der bei gewöhnlicher stofflicher Anordnung kaum bemerkbaren Adhäsion (Benetzbarkeit) eine auffallende Erscheinung, z. B. Adsorption von Farbstoffen durch fein verteilte Kohle. Die Tatsache, daß von zwei an und für sich adsorbierbaren Stoffen der eine den anderen verdrängen kann (Saponin), erläutert den Wettbewerb der chemischen Affinitäten zu dem Adsorbens. Zur Erklärung dieser Adsorptionserscheinungen wird auch die sogenannte Oberflächenspannung herangezogen.

Die Oberflächenspannung einer Lösung ist die Folge der Kohäsion ihrer Moleküle. Die gegenseitige Anziehung aller Flüssigkeitsteilchen bedingt, daß die in der Oberfläche befindlichen unter einseitigem Druck stehen. Daher

der Anschein einer elastischen Haut, die bestrebt ist, der Flüssigkeitsmenge das Minimum an Oberfläche zu geben. Nun gibt es sogenannte kapillaraktive oder bathotone Stoffe (Fettsäuren, Saponin, Galle usw.), die schon in geringen Spuren bewirken, daß die Oberflächenspannung des Wassers herabgesetzt wird. Ein unter gleichen äußeren Bedingungen sich bildender Tropfen wird demnach kleiner ausfallen, so daß die gleiche Menge Flüssigkeit mehr Tropfen liefert als reines Wasser. Darauf beruht das Traubesche Stalagmometer zur vergleichenden Messung der Oberflächenspannung. Nach Gibbs sollen sich diese kapillaraktiven Stoffe in der Oberfläche anreichern oder sie werden an die Oberfläche adsorbiert. Je stärker ein Stoff die Oberflächenspannung herabsetzt, je mehr vermag er einen anderen aus der Oberfläche zu verdrängen. Die Ansichten der Forscher sind noch nicht einig, wie weit man Oberflächenkräfte oder chemische Affinitäten zur Erklärung der Adsorption heranziehen darf. Die Tatsachen selbst bleiben davon unberührt.

B. Besonderes über Kolloidreaktionen.

Auf Grund aller erwähnten Eigenschaften kolloider Lösungen ist es möglich, viele Vorgänge bei Immunitätsreaktionen auf Wechselwirkung kolloider Systeme zurückzuführen und sie dadurch einheitlicher zu verstehen. Aber man muß sich stets dabei gegenwärtig halten, daß der kolloidchemische Prozeß, dessen Verlauf wir im Reagenzglase beobachten und dessen Endergebnis wir je nachdem positiv oder negativ bewerten, nur die Folge der eigentlichen Antigen-Antikörper-Reaktion ist, deren eigentliches Wesen für uns noch dunkel bleibt.

Typische Ausflockungserscheinungen bei Immunitätsvorgängen haben wir nun bei der Agglutination und der Präzipitation.

Eine Aufschwemmung von lebenden Typhusbazillen verhält sich wie kolloide Eiweißlösung. Die Hülle mit den Geißeln bildet ein Schutzkolloid, das die Stabilität der Bazillenemulsion bedingt. Auch hier scheint das Schutzkolloid aus hochmolekularen Eiweißabbaustoffen zu bestehen. Wird Neutralsalz zugefügt, so tritt erst bei derjenigen Konzentration eine Fällung ein, bei der aus einer Eiweißlösung Globuline ausfallen. Werden durch Säurezusatz die Alkalisalze der endständigen Aminosäuren des Schutzkolloids in freie und damit weniger lösliche Säuren umgewandelt, so fallen die Bakterien ebenfalls aus (Säureagglutination).

Das Agglutinin kann man als ein Abwehrferment gegen das Schutzkolloid auffassen (Mansfeld). Die durch Adsorption chemischer Affinität erfolgende Bindung an das Schutzkolloid ist an einen bestimmten Säuregrad gebunden (bestimmte Zone der H·-Konzentration), der durch die Dissoziation der beiden beteiligten Kolloide, des Agglutinins und des Schutzkolloids (= agglutinable Substanz) gegeben ist. Die unmittelbare Wirkung der Bindung ist ein Abbau des Schutzkolloids zu tieferen Abbaustufen; diese halten die Wasserhüllen weniger fest und ihre Adsorption ist eine lockere. Die Folge ist eine Verklebung der Geißeln, und somit ist das Unbeweglichwerden der Bazillen das erste, was man bei der Agglutinineinwirkung beobachtet. Alles übrige ist keine spezifische Reaktion mehr, sondern folgt den Gesetzen der Massenanziehung. Die Bazillen ballen zusammen und bilden Flocken, die ausfallen.

Die Säureagglutinierbarkeit der Typhusbazillen ist durch die Natur der als Schutzkolloide wirkenden Abbaustoffe bedingt. Andere Bakterien, wie

Koli, flocken überhaupt nicht durch Säure aus. Werden Typhusbazillen durch häufiges Waschen von ihren Abbauprodukten möglichst befreit, dann sinkt ihre Säureagglutinationsfähigkeit, während die Kolloide des von Bazillen freigemachten Waschwassers bei der für Typhus charakterischen H·-Konzentration ausflocken.

Wir sehen also, daß sich native Bakterien wie Eiweißlösungen verhalten; nur mit dem Unterschied, daß das vom Schutzkolloid oder Lösungsvermittler umgebene Teilchen in der Größe sehr verschieden ist. Wir werden daher bei der Serumpräzipitation ganz ähnliche Verhältnisse finden.

Bei der Präzipitation werden gewöhnlich größere Mengen des Immunserums zu starken Verdünnungen des Antigens gegeben. Die dabei auftretenden Flocken bestehen, wenn nicht ganz, so doch zum weitaus größten Teil, aus dem Eiweiß des Immunserums. Ist genügend Antigeneiweiß vorhanden, so daß jedesmal eine maximale Flockung zustande kommt, so läßt sich nachweisen, daß die Menge des Präzipitates dem zugesetzten Antiserum proportional ist. Ist jedoch die Antigenmenge nicht ausreichend, so kommt es zu einem Optimum bei bestimmten Mengenverhältnissen, wie der folgende Versuch (Dean) zeigt:

Antigen, je 5 ccm norm. Pferdeserum, verdünnt 1 in	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	Kootr.
Aotikörper, je 5 ccm Kaoin.-Antipferdeserum, verd. 1:5	70	140	190	200	110	60	40	30	20	10	7,5	0
Volumen des Präzipitats nach 4 Std. in cmm verd. 1:10	5	30	65	80	120	60	25	15	7,5	5	2,5	0

Wir sehen hier bei zwei verschiedenen Verdünnungen des Antiserums Optima auftreten, die einmal zahlenmäßig verschieden sind, dann aber auch bei verschiedener Antigenmenge auftreten, aber doch so, daß das relative Verhältnis das gleiche ist (5:8 = 10:16). Der Vorgang ist ein typisches Beispiel für die gegenseitige Ausflockung zweier Kolloide; ist eines der beiden im Überschuß vorhanden, so tritt die Fällung nur teilweise auf. Die Ursache der Fällung ist das Verschwinden der elektrischen Ladung und zugleich die Dispersitätsverminderung durch Adsorption der Antigenteilchen an die grob dispersen Immunstoffe des Antiserums, die den Globulinen nahestehen. Die Ursache der Adsorption dagegen ist eine chemische Affinität, die uns im Wesen noch unbekannt ist, und die die Spezifität bedingt.

Nun besteht zwischen der Bildung eines Präzipitates und der Komplementbindung ein naher Zusammenhang, der am besten wieder an einem Versuchsbeispiel (Dean) eingesehen werden kann.

Antigen, je 5 ccm normales Ziegenserum, verdünnt 1 io	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
Antikörper, je 5 ccm 1:10 verd. Kaninchen-Antiziegenserum. Volumen des Präzipitats nach 4 Std. in cmm	90	60	40	45	40	30	10	5	spur.	spch.	0
Gleichzeitiger Parallelversuch ccm 0,05	−	±	+	+	+	+	+	+	±	∓	−
Klomplemeotbindung mit verschiedenen „ 0,1	−	−	±	+	+	+	+	±	−	−	−
Meogeo Meerschweinchenserum 0,2	−	−	−	∓	∓	±	∓	−	−	−	−

Der Versuch zeigt, daß die größte Menge des Präzipitates durchaus nicht mit der besten Komplementbindung einhergeht. Nur wenn die Bedingungen für eine Flockenbildung weniger günstige sind, wenn also die Flockung langsam und unvollständig einsetzt, sind die besten Bedingungen für die Komplementbindung gegeben. Das Komplement wird an die große

Oberfläche der außerordentlich kleinen Flocken viel leichter adsorbiert, als an die großen Flocken mit einer geringeren Oberflächenentwicklung.

Derselbe Antikörper, der unter günstigen Bedingungen zur Präzipitation führt, bewirkt unter anderen Umständen Komplementbindung. Beides sind Stadien der gleichen Reaktion und können daher optimal nicht zugleich unter denselben Bedingungen vorkommen.

Nun kann bekanntlich ein Gemisch von einer geringen Antigenmenge mit einem Antiserum in einer Verdünnung von 1 : 500 und mehr noch gute Komplementbindung geben, obgleich eine Präzipitatbildung ohne Komplement nicht erkennbar auftritt. Fügt man jedoch Komplement hinzu, so tritt (in der Kälte und nach vielen Stunden) eine deutliche Ausflockung ein, und zwar besteht diese aus den grobdispersen Eiweißen (Globulinen, Mittelstück) des Meerschweinchenserums, dessen höher disperse Eiweiße (Albumine, Endstück) in Lösung bleiben. Hier hat also eine Adsorption von Euglobulin des Meerschweinchenserums an solchen Teilchen von Antigen-Antikörperverbindungen stattgefunden, deren Größe noch unter der Sichtbarkeitsgrenze war.

Einen ganz entsprechenden Vorgang nehmen wir bei der Wassermannschen Reaktion an. Bleiben die Verbindungen aus dem lipoiden Extraktantigen mit dem Antilipoid des Patientenserums, an die sich niedere disperse Serumeiweiße anlagern, unter der Sichtbarkeitsgrenze, dann findet eine Adsorption von Euglobulin des Meerschweinchenkomplementes statt, so daß das Komplement unwirksam wird. Vergrößert man die Flockenbildung durch Adsorption geeigneter Antigenzusätze (Cholesterin), so können die Flocken nach einiger Zeit mit bloßem Auge erkennbar werden (Sachs & Georgi). Das gleiche erreicht Meinicke in seiner Flockungsprobe für Lues durch stärkere Salzkonzentration, wodurch er die Ausfällung der gegen Wasserentziehung empfindlichen Eiweiße des inaktivierten Serums begünstigt.

Ein weiteres Beispiel einer typischen Kolloidreaktion ist die Langesche Goldreaktion des Liquor cerebrospinalis. Fügt man normalen Liquor, der eine nur schwach konzentrierte kolloide Eiweißlösung darstellt, zu einem hochdispersen, roten Goldhydrosol, dann übt die Eiweißlösung auf das Goldsol durch Adsorption der Teilchen eine Schutzwirkung aus. Enthält ein pathologischer Liquor jedoch gröber disperse Eiweiße in vermehrter Menge, dann nimmt seine Schutzwirkung ab und das Goldsol wird gröber dispers, was sich durch einen Farbenumschlag von rot nach blau kundgibt. Die Reaktion ist sehr empfindlich gegen Störung der $H^{\cdot}$-Konzentration, da bereits Spuren von Alkali die Dispersität der Globuline vermehren und somit bessere Schutzwirkungen bedingen. Auf ähnlichen Grundlagen beruht die Mastixreaktion des Liquor, bei der die kolloiden Mastixteilchen durch Adsorption an die grobdispersen Globuline des pathologischen Liquor zur Ausfällung kommen, was durch gleichzeitige wasserentziehende Einwirkung durch Neutralsalz unterstützt wird.

Die angeführten Beispiele, die leicht vermehrt werden können, genügen, um zu zeigen, daß bei allen Immunitätsreaktionen kolloidchemische Prozesse mitspielen, deren Erkenntnis uns den Einblick in den Mechanismus der Reaktionen vertieft hat; allerdings bleibt das Primäre des Vorganges, das eigentliche immunbiologische Geschehen in der Zelle dadurch ungeklärt.

Es gibt eine Reihe von Immunitätsreaktionen, die nur darauf beruhen, daß die Serumproteine (Globuline) durch verschiedenartigste Mittel kolloid-

chemisch beeinflußt werden. Andere rufen wohl auch einen kolloidchemischen Vorgang hervor, diesen jedoch erst durch verwickelte und ihrem Wesen nach zum größten Teil noch dunkele Vorgänge.

Zu der ersten Gruppe gehören die einfachen physikal-chemischen Globulinfällungen, bei denen nichtkolloide Stoffe auf kolloide Systeme einwirken: die Reaktionen von Klausner, Bruck, Weichbrodt, Gordon, Torday-Wiener, Porges-Meyer, Hermann-Perutz und andere.

Zu der zweiten Gruppe kann man solche rechnen, bei denen zwei kolloide Systeme aufeinander einwirken. Daneben gibt es Reaktionen, die man als Übergänge bezeichnen kann.

C. Technik einiger Kolloidreaktionen.

Klausners Reaktionen.

Technik: Je 0,2 cm des unverdünnten sowie des 5—10fachen verdünnten Serums (aktiv) wird mit 0,7 ccm Apua dest. durchgemischt und 2—12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. In Seren von Luikern soll Globulinfällung eintreten, in anderen nicht.

Nicht abgestimmt genug. Das gleiche gilt von der

Bruckschen Salpetersäurereaktion.

Technik: Man gibt 0,5 ccm aktives, klares (nicht bluthaltiges und nicht chylöses) Serum — kann auch bereits einige Tage alt sein — in ein ganz sauberes (!) Reagenzglas, fügt 2 ccm Aqua dest. zu und schüttelt um. Nun fügt man mit einer Präzisionspipette genau (!) 0,3 ccm Acid. nitric. pur. der Pharm. Germ. zu.

(Die Menge 0,3 ccm gilt für eine Säure vom spezifischen Gewicht 1,149, die auf 100 g 24,77 HNO_3 oder auf 100 ccm 28,48 HNO_3 enthält; für andere Säuren ist an Stelle einer größeren Zahl sicherer Lues- und sicherer Normalseren diejenige HNO_3-Höchstmenge zu ermitteln, die mit Normalserum noch negative Reaktion gibt.)

Nach Umschütteln des gebildeten weißen Niederschlags läßt man bei Zimmertemperatur stehen.

Nach möglichst genau 10 Minuten langer Säurewirkung fügt man 16 ccm Aqua. dest. von gleicher Zimmertemperatur zu, schüttelt unter Verschluß des Glases mit der Fingerkuppe durch dreimaliges Auf- und Abwärtsbewegen unter Vermeiden von Schaumbildung um, wiederholt dies nach 10 Minuten und läßt $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen.

In Normalseren wird der gebildete Niederschlag gelöst. Es bleibt eine wasserklare oder durchsichtige opaleszierende Flüssigkeit. Bei einem Luesserum bleibt eine Trübung, die sich nach weiteren 12 Stunden zu einer größeren oder kleineren gelatinösen Kuppe niederschlägt. —

Ebensowenig brauchbar ist die Probe von Weichbrodt. Zu 3 Teilen $^1/_{100}$ verdünnten Serum werden 7 Teile einer 1 $^0/_{00}$ Goldchlorid- oder Sublimatlösung hinzugesetzt.

Diese Proben benutzen die leichtere Fällbarkeit der Globuline des Luesserums (Änderung der Dispersität), die jedoch nicht allein bei Lues vorkommt. Ebendahin gehören die Sublimatreaktionen von Gordon und die Gold-Cyan-Aldehyd-Essigsäure-Reaktion von Torday und Wiener, die beide zur Lueserkennung unbrauchbar sind.

O. Porges und G. Meyer hatten zuerst festgestellt, daß Lezithin aus seiner kolloiden Lösung durch luisches Blutserum ausgeflockt wird. Man fand jedoch, daß andere Krankheiten, auch normale Seren ,von Menschen (Tbc!) sowie von Tieren (Rindern) dasselbe tun. Daraufhin haben Porges und Meyer zusammen mit Elias, Neubauer und Salomon das Lezithin durch Natrium glycocholic. vertauscht und damit bessere Ergebnisse erzielt.

Technik: 0,4 ccm einer frisch bereiteten, wässerigen 1%igen Lösung von Natrium glycocholic. (Merck) wird zu 0,4 ccm frischen, klaren, inaktivierten Serums zugesetzt, gemischt und 16—20 Stunden bei Zimmertemperatur ruhig (!) stehengelassen. (Steril arbeiten!)

Die Probe ist positiv bei deutlich mit bloßem Auge sichtbaren Flocken, die teils zu Boden sinken, teils schweben, manchmal auch in die Oberfläche sich ansammeln, wo sie mit Fettansammlungen verwechselt werden können. Auch sie ist nicht so scharf wie die Wa. R. Sie wurde dann durch Hermann und Perutz dadurch verfeinert, daß durch Cholesterinzusatz die Flockung massiger gestaltet wurde, und somit auch noch Flockungen erkennbar wurden, die nach dem ursprünglichen Verfahren zu fein waren, um mit bloßem Auge erkannt zu werden.

Technik: Das sterile, hämoglobinfreie Serum wird ½ Stunde auf 56° erhitzt. Zu 0,4 ccm dieses Serum werden 0,2 ccm einer 1:20 mit Aqua dest. verdünnten Stammlösung zugesetzt, deren Zusammensetzung folgende ist:

Natr. glycocholic. puriss. (Merck)	2,0 g
Cholesterin	0,4 g
96%iger Alkohol	100,0 ccm.

Diese Lösung ist, bei Zimmertemperatur aufbewahrt und vor Licht geschützt, lange haltbar. Nach Umschütteln werden die Röhrchen bei Zimmertemperatur 20 Stunden stehengelassen. In Syphilis-positiven Fällen besteht deutliche schwebende Flockung, die zum Teil auch als Bodensatz zu erkennen ist. Erschütterung ist zu vermeiden.

In dieser Form hat sich diese Reaktion, sauberes, steriles Arbeiten und gute Reagenzien vorausgesetzt, gut bewährt.

Zugleich mit der Wa. R. angestellt, ist sie wohl imstande, Unklarheiten zu beheben und die Feststellung Lues zu bekräftigen. Sie ist jedoch, weil anfangs oft durch mangelhafte Technik unbrauchbare Ergebnisse erzielt wurden, nicht eingeführt und letzthin durch die Sachs-Georgische und Meinickesche Probe verdrängt.

Auf Eiweißveränderung beruht die

Reaktion von L. Brieger.

Alkoholischer Luesleberauszug wird nach 10—14tägigem Stehen filtriert und zu 3% mit Pyrogallol in Substanz versetzt und leicht geschüttelt. Sorgfältig vor Licht und Luft geschützt ist dieser Auszug nach 24 Stunden gebrauchsfertig, hält sich aber nur 10 Tage lang. Zu 0,5 ccm frischen aktiven Serums wird 0,1 ccm Auszug gegeben; das gut verkorkte Reagenzrohr wird leicht geschüttelt, ohne den Kork zu berühren, und dann 20 Stunden bei 37° gehalten.

Normalerweise ist dann durch Eiweißfällung der Inhalt des Röhrchens erstarrt, oder aber der Inhalt bleibt ganz oder teilweise flüssig, was bei Lues die Regel sein soll, aber auch bei Typhus, Tuberkulose und Karzinom vorkommen kann.

Diese Probe von Brieger bildet bereits den Übergang zur zweiten Gruppe, wo zwei kolloide Systeme aufeinander einwirken und das kolloide Ergebnis durch einen Vorgang zweiter Hand veranschaulicht wird, indem die Blutgerinnung oder wiederum die Ausflockung der unbeständigen Globuline als Anzeiger dienen.

Dahin gehört zunächst die

Gerinnungsprobe von Hirschfeld und Klinger.

Nach diesen Forschern findet die Blutgerinnung also statt: Das Fibrinogen des Plasma wird durch Thrombin als Fibrin gefällt. Das Thrombin wird unter Beteiligung von Ca-Ionen aus Serozym (= Thrombogen), das sich im Plasma des normalen Blutes findet, und aus Zytozym (= Thrombokinase) gebildet; als Zytozym wirken verschiedene Körper meist lipoider Natur; es soll normal bei der Hydrolyse des Serumeiweißes entstehen.

Viele alkoholische Organauszüge können als Zytozym wirken und den Umstand, daß luische Sera solche Auszüge in einer Weise beeinflussen, daß diese ihren Zytozymcharakter einbüßen, während dies durch normale Sera nur in unbedeutendem Maße geschieht, haben Hirschfeld und Klinger verwandt.

Technik: Je 0,1 ccm Serum, $^1/_2$ Stunde auf 56° erhitzt, wird mit 0,1 ccm des mit NaCl-Lösung im Verhältnis $^1/_{40}$, $^1/_{80}$, $^1/_{160}$ verdünnten „Syphilisantigen aus Meerschweinchenherzen" (Merck) und als Kontrolle mit 0,1 ccm NaCl-Lösung versetzt und 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen.

Dann wird bestimmt, wieweit der Zytozymcharakter des Gemisches verloren gegangen ist, durch Zusatz von 0,5 ccm Serozymlösung und von 1,0 ccm einer NaCl-Lösung, die zu 0,05 % mit $CaCl_2$ versetzt ist.

Man wartet 15 Minuten.

Ist aktives Zytozym vorhanden, so entsteht Thrombin, dessen Menge durch Zusatz von 1,0 ccm Oxalatplasma nachgewiesen wird.

Herstellung des Oxalatplasmas:

Man läßt zu einer 1 %igen Na-Oxalatlösung so viel Blut zufließen, daß das Blut 1 ‰ Oxalat enthält; dann wird zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit vor Gebrauch folgendermaßen verdünnt: 1 Teil Plasma + 1 Teil 1 %ige Na-Oxalatlösung + 3 Teile physiol. NaCl-Lösung.

Gewinnung des Serozyms:

Zu 10 ccm Plasma wird 1,2 ccm einer 1 %igen $CaCl_2$-Lösung in aqua dest. zugesetzt. Nach guter Mischung tritt im Brutschrank nach 5—10 Minuten völlige Gerinnung ein. Aus dem Koagulum wird dann durch sanften Druck das klare Serum ausgedrückt. Dieses noch thrombinhaltige Serum bleibt $^1/_2$ Stunde bei 37° stehen und wird nach 2 Stunden im Verhältnis 1 : 5 mit NaCl-Lösung verdünnt. Nach einer weiteren Stunde kann es zum Versuch benutzt werden.

Als Kontrolle muß angesetzt werden: 0,5 ccm Serozymverdünnung + 1,0 $CaCl_2$ NaCl-Lösung, dazu nach 15 Minuten 1 ccm Oxalatplasma. Gerinnung darf höchstens nach 12 Stunden eintreten.

Als weitere Kontrollen werden die drei Auszugsverdünnungen allein, d. h. ohne Serum, mit je 0,1 ccm NaCl-Lösung 1 Stunde stehengelassen.

Nach Zusatz von Plasma muß spätestens in 4 Minuten Gerinnung eintreten. Serozym allein, ohne Zytozym, darf keine Gerinnung bewirken.

Versuchsschema für die G.-R.

0,1 inaktiv. Serum + 0,1 Auszugsverdünnung	1^h bei Zimmertemperatur	1,0 $CaCl_2$-NaCl-Lösung	0,5 Serozymlösung	15' Zimmertemperatur	1,0 ccm Oxalatplasma	Beobachtung der Gerinnungszeit

Aufzeichnung (die Zahlen bedeuten Gerinnungszeiten in Minuten).

	1. Diagnose unbekannt	2. Lues	3. Lues	Kontrollen
Auszugsverdünnung 1 : 40	3	80	3	
,, 1 : 80	3	flüssig	25	
,, 1 : 160	3	,,	40	2
	flüssig	,,	80	flüssig
Wa.-Reaktion	negativ	positiv	positiv	

Bei der Reaktion mit luischem Serum nimmt die Gerinnungsfähigkeit des Auszuges ab. Durch den Organauszug soll im Serum eine Globulinfällung eintreten, und das ausfällende Globulin soll die Teilchen des Auszuges umhüllen und dadurch deren Zytozymwirkung herabsetzen.

Die Gerinnungsprobe soll empfindlicher sein als die Wassermannsche Probe. —

Letzthin haben sich die Proben von Sachs-Georgi und Meinicke besonders bewährt. Beide stützen sich auf die Globulinveränderung, die im syphilitischen Serum unter dem Einfluß des alkoholischen Auszuges als Reaktion aus zweiter Hand eintritt. Während die Wa.-R. diese Globulinveränderung, die mit einer Dispersitätsverringerung einhergeht (Jakobsthal sah sie im Ultramikroskop), durch die Beeinflussung des frischen Meerschweinchenserums in seiner Wirkung auf die Hämolyse nachweist, benutzen die beiden Proben die flockige Ausfällung der Globuline als Anzeiger. Sachs und Georgi stufen die Ausfällung ab durch geringen Cholesterinzusatz; Meinicke durch entsprechende Änderung des Kochsalzgehaltes.

Für alle diese Proben ist eine genaue Inaktivierung der Sera nötig; durch das Erhitzen werden die Eiweißkörper des Serums, besonders die Globuline, verhältnismäßig gefestigt gegenüber kolloid-chemischen Einflüssen und dadurch wird mittelbar die Schärfe des Ausfalles gehoben.

Die Probe von Sachs und Georgi.

Das möglichst frische und sterile Krankenserum ist $^1/_2$ Stunde bei 55^0 zu inaktivieren. Von diesem Serum wird 0,1 ccm genommen und mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1 ccm aufgefüllt, also 1 : 10 verdünnt. Dazu wird 0,5 ccm der Auszugsverdünnung gegeben, gut durchgeschüttelt und dann 18—24 Stunden im Brutschrank gelassen.

Herstellung des Auszuges:

1 g feuchter Herzmuskel (vom Rind) + 5 ccm Alkohol; davon 100 ccm + 200 ccm 96%iger Alkohol + 13,5 ccm einer 1%igen alkoholischen Cholesterinlösung. Die so erhaltene Cholesterinmenge (etwa 0,4‰) paßt für die meisten Auszüge; jedoch müssen der geeignete Cholesterinzusatz und der optimale Verdünnungsgrad jeweilig ausgeprobt werden.

Im allgemeinen wird der Auszug 1 : 6 verdünnt: Vor Ansetzen des Versuches wird 1 Teil Auszug mit 1 Teil 0,85%iger NaCl-Lösung rasch gemischt. Sodann werden nach kurzem Umschwenken der Mischung weitere 4 Teile physiologischer NaCl-Lösung rasch zugefügt.

Zwei Kontrollen sind notwendig:

1. Serumkontrolle: Zu der gleichen Menge 10fach verdünnten Krankenserums wird 0,5 ccm 6fach mit physiologischer NaCl verdünnten Alkohols zugefügt.
2. Auszugskontrolle: 0,5 ccm Auszug + 1,0 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

Alle Flüssigkeiten müssen vollkommen klar sein, und sind etwaig vorher zu filtrieren.

Das Ergebnis wird mit dem Agglutinoskop (käuflich) abgelesen. Wenn deutlich helle Körnchen auf dunklem Grunde erscheinen, ist die Probe als positiv für Lues zu bezeichnen. Bei Trübung des Gemisches und Fehlen von Körnchenbildungen ist die Probe zweifelhaft. Bei nur 2stündigem Verweilen im Brutschrank bei Temperatur bis 37° und nachherigem Aufenthalt der Röhrchen bei Zimmertemperatur wird die Probe zwar empfindlicher, aber auch nicht so eingestellt (Tuberkulose, Tumoren, Fieber): Das gleiche gilt, wenn die Sera erst nach ihrer Verdünnung auf 1 : 10 inaktiviert werden.

Die Proben von Meinicke.

Es gibt drei Abänderungen. Wird dem Gemisch verhältnismäßig viel Wasser zugefügt, so flocken nur die Lues-negativen Seren aus (Wassermethode); wird verhältnismäßig viel Kochsalz zugefügt, so flocken nur die positiven Fälle aus (Dritte Modifikation = D. M.). Dazwischen liegt eine Zone von Kochsalzmenge, wo alle Sera ausflocken. Die Flocken werden dann nach ihrer verschiedenen Kochsalzlöslichkeit bestimmt (Kochsalzverfahren). Diese Probe ist die empfindlichste, weil sie zweiteilig ausgeführt wird, und die Reagenzien gegeneinander auswertbar sind.

Die Wassermethode ist nicht weiter als Immunitätsreaktion ausgebaut worden. Um so mehr aber die beiden anderen Verfahren.

Technik des Kochsalzverfahrens von Meinicke (M. R.).

I. 0,2 ccm mindestens 3 Stunden vorher für 15—30 Minuten bei 55° erhitzten Krankenserums, das gelblich und vollkommen klar sein muß, wird mit 0,8 ccm 1 : 8,5 verdünnten Organauszug versetzt, gut umgeschüttelt und 12 Stunden bei 35° (37° darf nie überschritten werden!) gehalten. Danach sind sämtliche Röhrchen ausgeflockt. Die Flockung wird durch sanftes Schwenken in allen Röhrchen möglichst gleichförmig gestaltet.

II. Nun läßt man 1 ccm einer NaCl-Lösung bestimmter Konzentration, die vorher titriert wird, vorsichtig am Rande herunterlaufen und läßt die Röhrchen nun 1 Stunde bei 37° (besser 35°) stehen unter Vermeidung von Schütteln. Dann Ablesung, etwaig mit Agglutinoskop. Wo mehr oder

weniger Flocken vorhanden sind, ist die Reaktion positiv für Lues. In den negativen Fällen ist das Gemisch klar, oder opal aber ohne Flocken. Zur Kontrolle ist jedesmal ein sicher positives und ein negatives Serum mitzuführen.

Gleichzeitig mit dem Versuch I wird die Kochsalzlösung bestimmt. In 6 Röhrchen kommt je 0,2 ccm eines sicher negativen und gut flockenden Serums + 0,8 ccm des 1 : 8,5 verdünnten Auszuges.

Da nicht alle negativen Sera gleich deutliche Flockung aufweisen (manche flocken überhaupt nicht aus), nimmt man besser zwei negative und ein schwach positives Serum. Diese Röhrchen stehen über Nacht bei 55°. Am anderen Morgen (ohne Schütteln, an der Glaswand herunterlaufen lassen) Zusatz von je 1 ccm einer 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2 und 2,4%igen NaCl-Lösung. Nach weiterem Brutschrankaufenthalt bei 35° von 1 Stunde Ablesung. Man nimmt dann für Teil II des Hauptversuches die NaCl-Menge, die nach 1 Stunde die Flocken des negativen Serums noch gerade gelöst hat. Wegen der technischen Schwierigkeit hat sich das Kochsalzverfahren nicht eingebürgert, um so mehr aber das einfach auszuführende dritte Verfahren.

Technik der dritten Modifikation nach Meinicke. (D. M.)

Pferdeherzauszug:

Reines Herzmuskelfleisch wird zerkleinert und auf Glasplatten dünn ausgestrichen, bei 50—55° getrocknet und möglichst fein zerrieben. Ein Gewichtsteil des Pulvers wird mit 9 Volumteilen Äther ausgezogen, dann der gesamte Rückstand bei 37° getrocknet. Nun fügt man 96%igen Alkohol in gleicher Menge zu, wie man vorher Äther genommen hatte, läßt einen Tag bei Zimmertemperatur unter mehrmaligem Umschütteln ausziehen und filtriert klar ab. Nach einigen Tagen Stehen wird die geeignete Zusammensetzung ermittelt. Es werden zu je 0,5 ccm abgestufter Auszugalkoholverdünnungen (durch Zufügen von etwas Alkohol zu dem Auszug) mit 0,25 ccm Aqua dest. gemischt und nach eine Stunde Stehen 3,5 ccm Aqua dest. zugegeben. Die anfangs stark milchige Trübung muß beim zweiten Wasserzusatz deutlich bestehen bleiben.

Ein brauchbarer Auszug muß folgende Ausschläge geben:

I.	0,5 ccm Auszug	+ 0,25 ccm Aqua dest.		milchig dicht trübe.
II.	„ „	+ 0,5 „ „ „		leicht trübe.
III.	„ „	+ 0,5 „ phys. NaCl-Lösung	1 : 8 mit Aqua dest. verdünnt:	dicht trübe ev. leicht ausgeflockt.
IV.	„ „	+ 0,5 „ „ „	1 : 4 „ „ „ „	mehr oder weniger starke Ausflockung.
V.	„ „	+ 0,5 „ „ „	1 : 2 „ „ „ „	
VI.	„ „	+ 0,5 „ „ „		
VII.	„ „	+ 1,0 „ „ „		leichte Trübung.

Der Auszug ist gebrauchsfertig von der Adlerapotheke in Hagen i. W. zu beziehen.

Für den Hauptversuch wird der richtig zusammengesetzte Auszug 1 : 8,5 verdünnt, und zwar wird die ausreichende Menge Auszug mit der halben Menge Aqua dest. verdünnt, dann nach einer Stunde Stehenlassen nochmals schnell mit der 7fachen Menge 2%iger NaCl-Lösung.

Hauptversuch: Zu je 0,2 ccm mindestens eine Stunde vorher für 15 bis 30 Minuten bei 55° erhitzten, klaren Serums wird 0,8 ccm der Auszugver-

dünnung zugefügt. Nach Umschütteln wird das Gemisch 12 Stunden bei 35° gehalten und dann abgelesen.

Die Lues-positiven Sera sind dann mehr oder weniger stark ausgeflockt; die negativen nicht. Es empfiehlt sich nochmals, nach weiteren 24 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur abzulesen. Die Probe ist auch bei Liquor brauchbar, wobei aber 1,0 ccm inaktivierter Liquor genommen werden muß bei 0,8 ccm der angegebenen Auszugverdünnung.

Während die M. R. peinlich sauberes Arbeiten verlangt, dann aber gute Ergebnisse hat, ist die D. M. nicht so sicher eingestellt auf Lues, ist aber dafür leichter zu handhaben und die Gefahr, unbrauchbare Ausschläge zu erhalten, ist praktisch verschwindend klein.

Die bisherigen Erfahrungen mit der S. G., der M. R. und der D. M.-Reaktion lassen es noch nicht rätlich erscheinen, auf die Wa.-R. zu verzichten. Wohl aber bieten sie eine sehr wertvolle Ergänzung, die die Sicherheit des Urteils bedeutend erhöht, besonders in zweifelhaften Fällen oder solchen mit schwer zu beseitigender Selbsthemmung.

Meinicke hat die D. M. mit Erfolg auch zur Diagnose des Rotzes bei Pferden verwandt. Der richtig zusammengesetzte Pferdeherzauszug wird, wie bei der D. M., verdünnt, aber statt mit physiologischer NaCl-Lösung mit einer solchen von nur 0,6%. Zu je 0,2 ccm des 10 Minuten bei 50° inaktivierten Pferdeserums gibt man 1 ccm der Auszugverdünnung und fügt so viel Rotzbazillenantigen hinzu, wie im Komplementbindungsverfahren angewandt wird. Bei rotzkranken Pferden kommt es über Nacht im Brutschrank zur Ausflockung.

Kolloide Liquorreaktionen.

Die meisten dieser Ausflockungsreaktionen eignen sich nicht für den Liquor cerebrospinalis wegen dessen viel geringeren Eiweißgehalts (ca. 0,02%).

Die Bestimmung des Eiweißgehaltes durch das differenzierte Aussalzen mit Ammonsulphat nach Nonne-Apelt-Schumm, die Reaktion von Pandy, Weichbrodt, Braun-Husler, Noguchi u. a. sind im Grunde genommen ebenfalls kolloidchemischer Natur, wenn sie auch nicht Immunitätsreaktionen in strengem Sinne sind.

Bei der Noguchi-Reaktion werden 0,2 ccm Liquor mit 1 ccm 10%iger Buttersäure bis zum Kochen erhitzt, dann 0,2 ccm einer $\frac{n}{1}$ Sodalösung zugesetzt und einige Sekunden gekocht. Für eine positive Reaktion gilt ein körniger Niederschlag, der sich in 3 Stunden absetzt.

Bei der Pandyschen Reaktion läßt man 1 Tropfen Liquor in 1 ccm einer $6\frac{2}{3}$%igen Karbolsäurelösung hineinfallen (Acid. carbolic. cryst. 10,0, Aqua dest. ad. 150,0). Bei positiver Reaktion kommt es zu einem weißlichen Schleier; jedoch gilt noch auftretende Opaleszenz als positiv.

Ähnlich und fast gleich empfindlich ist die Sublimatreaktion von Weichbrodt. 0,3 ccm 1‰ Sublimatlösung + 0,7 ccm Liquor. Pathologischer Liquor trübt sich.

Bei der Braun-Huslerschen Reaktion wird zu 1 ccm Liquor 5 ccm einer $\frac{n}{300}$ HCl zugesetzt. Deutliche Opaleszenz bald nach Ansetzen der

Probe gilt als positiv. Es werden nach diesem Verfahren meist solche Liquoren positiv, die auch hämolytisches Komplement enthalten, dessen Globulinfraktion nach Sachs und Altmann auf ähnliche Weise dargestellt wird.

Bei der Nonne-Apelt-Schummschen Reaktion wird der Liquor mit gesättigter (nicht sauer reagierender) Ammoniumsulphatlösung versetzt.

Besonders wichtig ist die Phase I, bei der eine Halbsättigung erzielt wird, wodurch die Globuline ausfallen. Geringfügige Blutspuren haben bedeutenden Einfluß auf die Probe. Das Verfahren ist von Kafka verfeinert worden, der außer der 50%igen Sättigung mit Ammonsulphat der Phase I noch eine 24—28%ige und eine 33%ige einführte.

Die angeführten Verfahren beruhen einmal auf der Eigenschaft der Globuline, in salzarmen Mitteln aus ihrer kolloiden Lösung auszufällen, oder auf der allgemeinen Eigenschaft nativer Eiweißkörper, durch Überschuß von Salzen ausgefällt zu werden.

Von den eigentlichen Ausflockungsreaktionen hat man die Hermann-Perutzsche Reaktion sowie die von Sachs-Georgi und die von Meinicke mit Erfolg auf Liquoruntersuchungen angewandt, aber sie sind nicht an Stelle der Wa.-R., sondern nur als Stütze zu gebrauchen.

Von reinen kolloidchemischen Reaktionen haben sich in der Praxis bisher die folgenden bewährt:

C. Lange benutzt eine abgeänderte Bestimmung der Goldzahl, d. h. des Schutzes, den die Liquorkolloide auf die Goldsolteilchen ausüben, für seine

Goldhydrosolreaktion.

Herstellung der Goldsollösung: Zu 1000 ccm kurz vor Gebrauch redestillierten Wassers fügt man in alkalifreien Gefäßen 10 ccm einer 1%igen Goldchloridlösung und 10 ccm 2%ige Pottaschelösung. Dann wird schnell aufgekocht und nun unter starkem Umschütteln schnell, aber portionsweise 10 ccm einer 1%igen Formollösung hinzugesetzt. Die Lösung wird satt purpurrot und ist gut verschlossen lange haltbar. Vor Gebrauch ist das Sol auf seine Brauchbarkeit mit bekannten Liquoren zu prüfen.

Für die Probe stellt man sich eine Reihe von 13 peinlich sauberen Reagenzröhrchen zurecht (Jenaglas). In das erste bereitet man eine Liquorverdünnung von $^1/_{10}$, indem man 0,2 ccm Liquor zu 1,8 ccm 0,4%iger NaCl-Lösung fügt, zugleich gibt man je 1,0 ccm der gleichen NaCl-Lösung in alle folgenden Röhrchen. Nach guter Mischung des ersten Röhrchens nimmt man 1,0 ccm aus dem ersten und fügt es zu dem 1,0 ccm NaCl-Lösung im zweiten Röhrchen, mischt und fährt so fort bis zum vorletzten Röhrchen, aus dem man 1,0 ccm der Mischung entfernt. Das letzte Röhrchen dient als Kontrolle. Man hat dann eine fortlaufende Reihe von Verdünnungen von $^1/_{10}$—$^1/_{20000}$ ($^1/_{20480}$). Nun werden zu jedem Röhrcheninhalt je 5 ccm des Goldsols zugegeben, geschüttelt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Ablesung nach etwa 24 Stunden.

Da Soda in Spuren den Ausfall der Probe stört, darf die Punktionsnadel nicht in Sodalösung entkeimt werden. Auch Blutbeimengungen wirken störend.

Die Farbe der Goldsollösung ändert sich von rot über violett zu blau bei positiver Reaktion, und es kommt dann zur Ausflockung. Die Aus-

flockung hat ein Optimum, und dieses liegt bei einer bestimmten Verdünnung — für syphilitische Erkrankungen des Z. N. S. bei $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ — und nimmt nach beiden Seiten hin ab. Bei Paralyse ist die Ausbreitung nach beiden Seiten am größten, bei Tabes am geringsten und hat bei Lues cerebri einen Mittelwert. Eine ähnliche Ausflockung gibt auch die multiple Sklerose.

Mastix-Reaktion.

G. Emanuel führte an Stelle des schwierig zu bereitenden Goldsols eine Mastixemulsion ein. Diese ist schneller und mit weniger Schwierigkeiten herzustellen. Die Technik nach Emanuel ergab oft ungenaue Resultate. Sie wurde in der Folge von Jakobsthal und Kafka abgeändert und wesentlich verfeinert, dabei aber auch unnötig verwickelt. Letzthin hat nun Goebel die Vorzüge beider Methoden in seiner Technik vereinigt und die Mastixprobe weiterhin vervollkommt.

Technik der Mastixprobe.

Als Stammlösung dient die klar filtrierte Lösung von 10 g Mastixharz in 100 ccm absoluten Alkohol. Für den Versuch wird 1 ccm dieser Lösung mit 9 ccm absoluten Alkohol versetzt, und diese 10 ccm alkoholische Mastixlösung läßt man aus einer Pipette langsam in 40 ccm destilliertes Wasser einfliessen. Nun werden in 6 Röhrchen mit einer 0,8% NaCL-Lösung fallende Verdünnungen von Liquor hergestellt, in gleicher Weise wie bei der Goldsolprobe, nur daß man jetzt mit einer $^1/_2$fachen Verdünnung im ersten Röhrchen beginnt. Dann wird je 1 ccm der Mastixemulsion zugegeben. Jedes Röhrchen wird 4mal gleichmäßig aus dem Handgelenk geschüttelt. Ablesung nach einigen Stunden Zimmeraufenthalt.

Bei pathologischem Liquor findet man mehr oder weniger starke Ausflockung in einigen Röhrchen. Normaler Liquor läßt alle 6 Röhrchen unbeeinflußt. Starke Flockung in den ersten Röhrchen spricht für Paralyse, in den letzten Röhrchen für Meningitis.

Diese Mastixprobe nach Goebel ist ebenso empfindlich wie die Goldsolprobe, dabei aber wesentlich einfacher in der Ausführung.

Anmerkung:

Die Oberflächenspannung des Wassers erfährt durch Alkaloidsalze eine meist unbedeutende Verkleinerung. Die freie Base erniedrigt die Oberflächenspannung oft sehr bedeutend. (J. Traube.)

Wenn man z. B. zu einer 0,2%igen wässerigen Lösung von Chininchlorhydrat, die die Tropfenzahl des Stalagmometers praktisch nicht verändert, eine stärkere kapillarinaktive Base setzt, wie sie im Blutserum vorhanden ist, so wird die schwächere Base (Chinin) in Freiheit gesetzt und dadurch die Oberflächenspannung vermindert.

Hierauf gründet sich eine sehr einfache und sehr genaue Messung der Alkalität von Blutserum.

Eine auf gleicher Grundlage beruhende Aziditätsmessung gelang J. Traube durch Verwendung des Na-Salzes der Isovaleriansäure.

Um neben der Oberflächenspannung auch noch die Viskosität zu messen, führte J. Traube den Viskostagonometer ein. (An eine lange, senkrecht

zu stellende kalibrierte Glasröhre ist eine Kapillare angeschmolzen mit einer Abtropffläche, wie bei dem Stalagmometer.)

Mit diesen beiden Instrumenten hat J. Traube unter anderem festgestellt, daß das für die Immunitätswissenschaft so bedeutungsvolle Meerschweinchenserum, dessen Komplementwirkung die aller anderen Tiere überragt, unter allen Säugetieren eine Ausnahmestellung innehat.

Von allen Säugetierblutseris hat das Meerschweinchenserum

1. „die geringsten agglutinierenden Fähigkeiten für Blutkörperchen, besitzt demnach die geringsten aggregierenden Eigenschaften.

Dagegen ist es

2. am besten befähigt, Präzipitate aufzulösen (Izar),
3. geringste Alkalität,
4. geringste Viskosität;
   dadurch, daß der Wassergehalt höher ist als der der meisten sonstigen Tierarten;
   ungewöhnlich geringen Eiweißgehalt;
5. geringere Linksdrehung ($0,61^0$) gegenüber $0,78^0$ der meisten anderen Tierarten (25 mm Rohr);
6. kleinste Menge kapillaraktiver Säuren, also die größte Oberflächenspannung.“

XIII.

Einzelne Krankheiten.

So sehr auch die Immunitätswissenschaft unser Wissen verbreitert hat, so wenig ist doch unser Umblick lückenlos. Endgültige Arbeit ist nirgends zu leisten, schon gar nicht in der Wissenschaft.

Vor allem ist die Frage unbeantwortet: Wie entsteht die Seuche?

Wie kommt es, daß einzelne Fälle von Kinderlähmung schon seit Jahrzehnten in Deutschland gespukt haben, vor einigen Jahren aber die Krankheit in vielen Bezirken eine allgemeine Verbreitung annahm?

Bei Tuberkulose und ähnlich auch bei Lues führen wir die Seuchenentstehung auf eine Tuberkuloseunberührtheit, eine Jungfräulichkeit der betreffenden Gegenden zurück, wie ich selbst in Palästina feststellen konnte. Aber nicht einmal bei allen langsam verlaufenden Krankheiten, geschweige denn bei den schnell verlaufenden, trifft diese Erklärung der Seuchenentstehung zu. Jeder Erreger hat da seine Besonderheiten.

Zwar kennen wir auch hier Einiges, aber herzlich wenig. Die Pest ist eine Rattenseuche. Wo es zu Rattenansammlungen kommt und ein Pestfall eingeschleppt wird, flackert die Seuche auf. Indessen: Wie aber kommt es, daß so viele verschont bleiben? Und wie verschwindet die Seuche?

Wie kommt es, daß die Diphtherie in den letzten Jahren manchenorts zur Seuche wurde, nachdem sie vorher lange Jahre nur einzeln auftrat? Was sagt hier die Erklärung „Bazillenträger?" Gar nichts. Man denke auch an das, was ich eingangs über die Wellenbewegung der Seuchen sagte.

Doch gehen wir zu dem über, was unserem Wissen näher liegt.

* *
*

Diphtherie S. 46.
Tetanus S. 60.
Botulismus S. 65.
Dysenterie S. 66.
Gasbrand S. 68.
Schlangengifte S. 70.
Serumkrankheit S. 182.
Eklampsie S. 184.
Idiosynkrasien S. 185.

Cholera.

a) Erkennung s. S. 223f.

b) Behandlung.

Ein wirksames Heilserum besitzen wir nicht. Es sind vor allem zwei Sera geprüft worden: das erregerfeindliche von Kolle und das antitoxische von Kraus.

Das antitoxische wird mit Cholerakulturen gewonnen, die im Reagenzglase ein starkes Gift bilden (El-Tor Vibrio). Das Serum besitzt im Tierversuch einen Heilwert. Doch konnte von Pfeiffer gezeigt werden, daß dieser nicht auf dem Gehalt des Serums an antitoxischen, sondern an erregerfeindlichen Immunstoffen beruht.

Auch hat, wie ich schon erwähnte, die Choleraseuche in Rußland 1909 gelehrt, daß, wenn man überhaupt von einer Serumwirkung sprechen will, diese höchstens dem erregerfeindlichen Serum zukommt. Dieses wird durch Vorbehandlung mit abgetöteten und lebenden Cholerabazillen sowie mit aufgeschlossenen Bazillenstoffen (Gefrierenlassen in flüssiger Luft bei — 180°, Mac Fadyen) gewonnen.

Im Tierversuche wirkt das erregerfeindliche Serum gut. Aber die menschliche Cholera verläuft ganz anders als die künstliche Tiercholera. Der Wirkungsmöglichkeit des Serums stehen auch insofern große Schwierigkeiten entgegen, als es nur schwer an die im Darm wuchernden Bakterien gelangt. Außerdem ist das Innengift der Choleraerreger sicherlich sehr stark, und alles, was über die Zweischneidigkeit eines erregerfeindlichen Serums gesagt wurde, hat eine besondere Geltung. Ist der Körper zudem mit Innengift überschwemmt, kann ein erregerfeindliches Serum nichts mehr nützen. —

Günstiger sind die Ergebnisse der Schutzimpfung (Ferran, Haffkine).

Man verwendet jetzt dazu abgetötete Erreger. Eine kleine Menge der abgetöteten Bazillen wird unter die Haut eingespritzt, es genügen 0,002 g. Die Abtötung geschieht durch Erhitzung auf 54°; die so gewonnene Vakzine wird durch Versetzen mit Karbolsäure haltbar gemacht. An der Einspritzungsstelle entsteht ein Ödem. Der Körper antwortet mit Fieber. Allgemeine Beschwerden sind einen Tag lang vorhanden. Es scheint, daß durch diese geringe Vakzinemenge ein Immunitätsgrad erzielt wird, der allerdings nur höchstens 1/2 Jahr anzudauern scheint. Man gibt zweimal den Impfstoff (1—2 ccm).

Im großen wurde die Schutzimpfung in Japan 1902 angewandt. Eine Tafel zeigt die Ergebnisse, die eine deutliche, aber keine überwältigende Sprache sprechen:

	erkrankt	davon gestorben
77907 Geimpfte	47 = 0,06 %	20 = 42,5 %
825287 Nichtgeimpfte . . .	1152 = 0,13 %	863 = 75%.

Die in Indien geübte Schutzimpfung ist insofern verschieden, als man lebende Erreger verwendet und zweimal impft. Zuerst bekommt der Kranke eine durch Züchtung bei 39° abgeschwächte Kultur subkutan eingespritzt, dann eine vollvirulente. Ob der Schutzerfolg überlegen ist, ist fraglich, zumal die lebenden Erreger im Unterhautzellengewebe sofort abgetötet werden, woraus sich auch ihre Ungefährlichkeit erklärt.

Auch aufgeschlossene Choleravibrionen hat man versucht (Nukleoproteid, Lustig). Die Ergebnisse des Tierversuches sind günstig.

Auch im Weltkrieg hat man weiter abgetötete Erreger benutzt und dem plumpen Verfahren vor feineren (Aufschließung, Weglassung hemmender Stoffe) den Vorzug gegeben.

Über den Nutzen der Choleraimpfung denke ich wie Weil. Für mich ist er gleich Null. Wenn die Cholera in den späteren Kriegsjahren abnahm, so lag das nicht an der Impfung, sondern an dem Wesen der Cholera. Sie ist das Muster einer periodischen Seuche. Selbst wenn man noch so weit zu blicken versucht, enthüllen sich ihre Rätsel nur spärlich. Jedenfalls aber nahm sie bei den Geimpften genau so ab, wie von selber bei den Nichtgeimpften. Gerade bei dieser Seuche ist ein vorschnelles Urteil über den Wert eines Bekämpfungsverfahrens besonders gefährlich.

Jedenfalls gilt das, was ich in der ersten Auflage dieses Buches schrieb, auch noch jetzt nach dem Kriege:

„Was aber die Zukunft auch lehren mag: niemals wird der hygienische Feldzugsplan Robert Kochs durch eine biologische Schutzimpfung ersetzt werden. Im Gegenteil: Die hygienischen Maßnahmen werden für den Choleraschutz wohl immer das wichtigste bleiben."

Typhus.

a) Erkennung s. S. 221 f.

b) Behandlung.

Ein wirksames Serum zu Heilzwecken besitzen wir nicht. So gut die Erfahrungen mit einem erregerfeindlichen Serum im Tierversuche sind, so mangelhaft sind die Erfolge beim Menschen. Der Menschentyphus verläuft ganz anders als der künstliche Tiertyphus. Ein Serum gegen die Zerfallsgifte gibt es nicht, dafür hat man aber in neuerer Zeit ein antitoxisches Serum empfohlen (Chantemesse, Kraus, Besredka, Meyer-Bergell, Aronson). Wir sahen ja, daß man aus Typhuskulturen toxinähnliche Stoffe darstellen kann. Diese künstlich dargestellten Gifte werden nun zweifellos durch die antitoxischen Sera vernichtet. Die Serumwirkung im Tierversuche beruht aber größtenteils auf erregerfeindlichen Stoffen. Beim Menschen haben alle diese Sera keine Wirkung. Es spricht das wieder dafür, daß der Typhusbazillus beim Menschen gar nicht oder nur in sehr geringem Maße durch toxinartige Stoffe wirkt, oder daß die künstlich erzeugten Toxine nicht gleichartig sind mit den im Menschenkörper wirksamen Typhusgiften. Außerdem hat der Meerschweintyphus, der von selbst überhaupt nicht auftritt, mit dem menschlichen nicht die geringste Vergleichbarkeit.

Besser ist eine Vakzinetherapie. Man spritzte abgetötete Typhusbazillen bei schon bestehender Krankheit ein (E. Fraenkel). Hier können vielleicht die Partialantigene weiterhelfen, da das wasserlösliche Filtrat entschieden eine Wirkung hat, ohne giftig zu sein. Aber auch die unabgestimmte Reiztherapie hat Erfolge. Es muß allerdings noch erprobt werden, welches Mittel das beste ist. Milch ist es jedenfalls nicht.

Es bleibt dann noch die Schutzimpfung. Es wäre ein großer Segen, wenn es eine erfolgreiche gäbe. Zwar wird man zum Typhusschutz die hygienischen Maßnahmen zu allererst heranziehen. Aber sie sind nicht überall durchführbar, namentlich dort nicht, wo der Typhus am gefährlichsten wütet, im Kriege. Starben doch 1870/71 von 33000 Typhuskranken allein

9000. Auch in China und Südafrika erforderte die Seuche, als man die hygienischen Schutzmaßregeln schon kannte, erschreckend viele Opfer. Wenn hier also eine Schutzimpfung hülfe, so wäre das ein unschätzbarer Segen. Für die Pfleger bei Typhus wäre eine Schutzimpfung gleichfalls wünschenswert.

In der Tat sind Schutzimpfungen im größeren Stile durchgeführt worden, und zwar ähnlich wie bei Cholera mit abgetöteten Bazillen. Es gibt zwei Verfahren, das von Pfeiffer-Kolle und das von Wright.

Pfeiffer-Kolle benutzten abgetötete Agarkulturen. Diese werden in physiologischer Kochsalzlösung so aufgeschwemmt, daß 1 ccm der Aufschwemmung etwa 2 Normalösen Kultur enthält. Die Abtötung erfolgt durch Erhitzen auf 60° (2 Stunden). Man gibt das erstemal etwa 0,2 ccm subkutan und wiederholt die Impfung einmal (0,5—0,8) oder zweimal (1,0).

Wright benutzte 1—2 tägige Bouillonkulturen, die durch Erhitzen auf 53° sterilisiert werden. Die Bazillen werden ausgezählt. Für die erste Impfung verwendet man etwa 1000 Millionen, für die nach 11 Tagen vorzunehmende Wiederholung 2000 Millionen. Über den im Krieg benutzten Impfstoff siehe Technik.

Beide Verfahren verursachen heftige örtliche und Allgemeinerscheinungen. An der Impfstelle tritt Rötung und Schwellung der Haut ein, es kommt häufig zu Lymphangitis. Fieber und Unwohlsein sind nicht zu vermeiden.

Man hat auch aktive und passive Immunisierung in Gestalt einer Simultanimpfung zu vereinigen versucht und abgetötete Bazillen mit erregerfeindlichem oder entgiftendem Immunserum gleichzeitig eingespritzt.

Man hat auch sensibilisierte Bakterien empfohlen, also Bakterien, die eine Zeitlang mit Immunserum versetzt werden, und von denen dann durch Auswaschen das Serum wieder entfernt wird. Die Bakterien sind dann mit Immunkörpern beladen.

Die Impfergebnisse von Wright in der englischen Armee besagen, daß die Zahl der Erkrankungen und der Todesfälle, die trotz der Impfungen erfolgten, auf die Hälfte herabgesetzt sein sollen.

Nach Pfeiffer-Kolles Verfahren wurden deutsche Soldaten 1905 in Südwestafrika geimpft. Von Ungeimpften erkrankten 19,5%, von Geimpften 14,1%. Dagegen starben von den Geimpften nur 5,47% im Gegensatz zu der Zahl der Ungeimpften (12,40%).

Die Erfahrungen im Weltkrieg sind schwer zu bewerten. Jedenfalls halte ich die Impfung nicht für nutzlos wie die bei Cholera. Die Durchführung war recht umständlich. Bei den ersten Impfungen wurde mehrmals geimpft.

I. Impfung:
1. Einspritzung 0,5 ccm Impfstoff,
2. „ 1,0 ccm „ ,
2. „ 1,0 ccm „ .

II. Impfung nach 6 Monaten:
1. Einspritzung 0,5 ccm Impfstoff,
2. „ 1,0 ccm „ .

III. Impfung nach 6 Monaten:
1,0 ccm Impfstoff usw.

Ob die Impfung die *Erkrankungsziffer* beeinflußt, läßt sich sehr schwer ablesen. Die Erkennung des Typhus war natürlich dadurch erschwert, daß die Benutzung der Widalschen Probe wegfiel oder eingeschränkt war, weil durch die Schutzimpfung Immunkörper gebildet werden. Die Abnahme in den späteren Kriegsjahren will ganz besonders vorsichtig bewertet werden, erstens wegen der natürlichen Wellenbewegungen jeder Seuche — wenn diese auch bei Typhus längst nicht so stark sind wie bei Cholera —, und zweitens wegen der völlig anderen Art des späteren Krieges.

Was sich aber nicht abstreiten läßt, ist ein Unterschied in dem *Verlauf* bei den Erkrankten. Im allgemeinen hatte man den Eindruck, daß der Typhus wenigstens in den letzten Jahren, überhaupt nicht sehr bösartig verlief. Aber die Geimpften erkrankten offenbar milder als die Nichtgeimpften. Man fand häufig nur allerleichteste Formen, während der Typhus der Ungeimpften langdauernd und schwer verlief.

Vielleicht wird sich anstatt der Impfungen mit den wüsten Mengen gerade hier der Weg der *allerkleinsten* Mengen empfehlen, worauf wir wiederholt im Verlauf meiner Auseinandersetzungen aufmerksam wurden.

Technik.

Herstellung der Cholera- und Typhusimpfstoffe.

Möglichst kräftige Stämme, die möglichst gute Immunkörperbildung auslösen. Züchtung aus frischen Fällen. Guter Nährboden aus Rindfleischbrühe.

Impfung großer Agarplatten aus Fleischbrühekulturen. 24 Stunden bei 37°. Jede Platte wird abgeschwemmt, abgetötet bei 53—54° C (Typhus 3/4 Stunde, Cholera 1 Stunde), auf Sterilität geprüft. Dann Zusatz von 0,5% Phenol. Zusammengießen. Filtrieren durch eine 3—4fache Mullage, zweite

Prüfung auf Keimfreiheit durch Plattenaussaat und sauerstofffreies Verfahren. Letzte Sterilitätsprüfung vor der Abfüllung nach Verdünnung.

Die Verdünnung soll etwa $^1/_3$ Öse für den Typhus und 2 Ösen für den Choleraimpfstoff enthalten. Das sind ganz entsetzliche Mengen von Erregern. Würde man hier mehr folgerichtig biologisch denken, so würde man allein schon dadurch gewiß weiter kommen. Im deutschen Reichsgesundheitsamt mißt man die Verdünnung an der Trübung des Impfstoffes. Der Grad der Trübung wird abgemessen an einer Musteraufschwemmung (für Cholera 0,6 ccm Kanadabalsamharz in 10% Benzol + 9,4 Alkohol, für Typhus 0,23 Harzlösung + 9,77 Alkohol).

Paratyphus.

Paratyphus B. ist eine recht häufige Erkrankung; Paratyphus A. ist sehr selten. Die Bazillen des Paratyphus A. stehen biologisch den Typhusbazillen nahe; die des Paratyphus B. unterscheiden sich von ihnen. Sie werden im Reagenzglase viel weniger von menschlicher und tierischer Blutflüssigkeit angegriffen als Typhusbazillen. Auch besteht ein großer Unterschied in dem Verhalten gegenüber normalem Serum und Plasma. Während nämlich, wie erwähnt, die Typhusbazillen sowohl von normalem Serum wie von klargeschleudertem Plasma stark abgetötet werden, ist das Plasma gegenüber Paratyphus B.-Bazillen völlig wirkungslos. Das ist um so auffallender, als das Serum nur humorale, das Plasma aber humorale + leukozytäre erregerfeindliche Stoffe enthält. Paratyphus B.-Bazillen verhalten sich in dieser Hinsicht genau umgekehrt wie virulente Streptokokken.

Zur Bestimmung des Paratyphus dienen dieselben Proben wie beim Typhus.

Die biologische Behandlung ist solange ebenso unsicher wie die des Typhus, bis man einen besonders gut wirkenden Stoff für die Reiztherapie gefunden hat, vielleicht in Verbindung mit Maßnahmen, die sich aus der d'Herellschen Erscheinung ergeben. Für die Typhus- und Dysenteriegruppe hat diese ja offenbar etwas wesentliches zu bedeuten.

Ruhr, Kolitis (Dysenterie).

Wir teilen neuerdings nach den höchst verdienstvollen Forschungen Brauns die Ruhrbakterien ein

1. in die Dysenteriebazillen (Shiga-Kruse) und
2. in die Kolitisbazillen.

„Für die Diagnose der Kolitisbazillen ist nicht das agglutinierende, sondern einzig allein das kulturelle Verhalten maßgeblich. Man muß auch bei diesen Mikroorganismen festge-

wordene, immer vorhandene Eigenschaften und schwankend vorkommende unterscheiden. Da im Stuhl saprophytische Bakterien vorkommen, die zum Teil mit den Kolitisbazillen gemeinsame Eigenschaften haben, ist es unbedingt erforderlich, eine große Reihe von Eigenschaften festzustellen. Die konstanten Eigenschaften der Kolitisbazillen sind folgende: Gramnegative, geißellose, in den gewöhnlichen Nährböden fakultativ anaerobe Stäbchen, auf gewöhnlichem Nähragar bei 37° in einem üppigen, nicht irisierenden Rasen wachsend; Spermageruch manchmal vorhanden; in Bouillon: diffuse Trübung; am Löfflerserum: keine Farbstoffbildung, keine tryptische Verdauung; Traubenzucker- und Milchzuckerschüttelkultur: keine Gasbildung, aerobes und anaerobes Wachstum; Lackmusmolke wird zunächst gerötet, nach einigen Tagen gebläut; Mannit-Lackmusagar wird stets nach 24- bis 48-stündiger Bebrütung gerötet; Saccharose-Lackmusagar blau; Gelatine nicht verflüssigt.

Unbeständige Eigenschaften sind: Säurebildung aus Maltose am Maltose-Lackmusagar und die Indolbildung. Die Antigene für agglutinierende Antikörper zeigen unter den Kolitisbazillen eine große Anzahl von Varianten, wie wir es auch von Paratyphusbazillen, Koli-, Proteusbakterien usw. kennen."

Die Kolitisbakterien (früher Flexner, Y usw.) bilden kein Toxin.

Hier bleibt nur die Schutzimpfung mit unschädlich gemachten Erregern. Diese macht aber sehr unangenehme Beschwerden. Die Beschwerden kann man in etwas dadurch ausschalten, daß man die abgetöteten Erreger zusammen mit einem Serum einspritzt, das durch Vorbehandlung mit Erregern gewonnen wird. Ein solches Serum hat auf die Krankheit als solche nicht den geringsten Einfluß, es dient lediglich zu einer Abschwächung des Reizes, den die abgetöteten Erreger bei der Schutzimpfung ausüben.

Derartige Impfstoffe sind im Kriege mehrfach angewendet. Dysbakta von Boehnke (aus verschiedenen Dysenteriestämmen) und Serum (antitoxisch) habe ich selber in der Ukraine ausgeprobt. Ich habe nicht den geringsten Erfolg gesehen. Die hygienischen Maßnahmen gaben den Ausschlag.

Kolierkrankungen.

Die Krankheitserkennung ist leicht und braucht nicht erst durch Immunitätsproben erhärtet zu werden.

Von Kolierkrankungen kommen hauptsächlich in Betracht: Appendizitis, Peritonitis, paranephritische Abszesse, Kolisepsis, Cholezystitis, Pyelitis, Zystitis.

Von diesen gehören die Appendizitis, Peritonitis und die Abszesse mit ihrem massenhaften Bakterien- und Eitergehalte zu allererst dem Chirurgen. In vielen Fällen wäre es indessen gewiß wünschenswert, wenn die chirurgischen Maßnahmen durch ein biologisches Mittel unterstützt werden könnten.

Die Kolisepsis ist eine oft recht langsam verlaufende und deshalb lästige Erkrankung. Bei geeigneter Behandlung führt sie indessen niemals zum Tode. Zu guter Letzt ist hier also ein abgestimmtes Heilmittel entbehrlich; verlangt man nach einem, so geschieht es lediglich um einer Abkürzung des Krankheitsverlaufes willen.

Es bleiben also vor allem die Schmerzenskinder aus der Reihe der Kolikrankheiten: Pyelitis und Zystitis. Beide sind dem Arzte wie dem Kranken äußerst lästig. Wenn sie an sich auch nicht gefährlich sind, so verursachen sie dem Kranken doch so unangenehme subjektive, häufig mit einer Rückwirkung auf das Nerven- und Seelenleben verbundene Störungen, daß ein gründliches Heilverfahren sehr erwünscht wäre. Da weder innere noch äußere Mittel zu einem befriedigenden Dauerergebnisse führen, hat man die biologische Isotherapie herangezogen. Ich habe, als man sie in verbesserter Form (Partigenrückstand) anwandte, gute Erfolge gesehen[1]). Natürlich ist eine vorübergehende Abnahme der Bazillenmenge im Urin (!) nicht als eine Wirkung der Vakzinetherapie anzusprechen, wie dies von manchen Seiten kritiklos geschah. Aber auch unabgestimmte Reiztherapie in allermildester Form zeitigt hier oft sehr gute Ergebnisse.

Weiterhin hat man die erregerfeindlichen Kräfte des normalen Serums zu benutzen versucht. Man sagte sich, daß man in die Blase ein Entkeimungsmittel einführen müsse, das teils die Blasenschleimhaut nicht reize, teils die Bakterien stark abtöte. Ein solches in idealer Form ist scheinbar gewöhnliches Blutserum. Da es die erregerfeindliche Kraft aber nur bei Gegenwart von Komplement entwickelt, so muß es natürlich in frischem Zustande eingespritzt werden. Die Berücksichtigung dieses Umstandes ist oft vernachlässigt worden, außerdem ging man auch

[1]) Erste Untersuchungen über Koli-Partialantigene von Böhme und Strubell.

sonst noch kritiklos vor. Ließ man doch einfach die Voraussetzung gelten, daß alle menschlichen Kolistämme vom Serum abgetötet würden. Das ist aber ganz irrig, denn es verhalten sich erstens nicht alle Sera gleich (beispielsweise wird ein bestimmter Kolistamm wohl von menschlichem, aber nicht von Pferdeserum abgetötet und umgekehrt), und zweitens werden manche Kolistämme überhaupt nicht vom Serum, sondern nur vom Plasma abgetötet. Eine wahllose Serumeinführung in die Blase ist also kritiklos. Unter den Kolibazillen gibt es die allergrößten biologischen Unterschiede. Ich habe viele Untersuchungen darüber anstellen lassen und unter anderem gefunden, daß manche Kolibazillen vom Serum und Plasma, andere — das sind die meisten — nur vom Plasma, andere endlich nur vom Serum abgetötet werden.

Streptokokkenkrankheiten.

Der Streptokokkus ist deshalb so schwer zu beeinflussen, weil er eine große Polyvalenz zeigt. Durch die Untersuchungen Schottmüllers haben wir verschiedene Typen des Streptokokkus mit verschiedener klinischer Bedeutung kennen lernen. Häufig findet man bei Frauen in der Scheide Streptokokken, die sich von echten Erysipelstreptokokken nicht unterscheiden lassen, ohne daß die Frauen dabei irgendwelche Krankheitserscheinungen haben. Durch welche Mittel kann ein bis dahin avirulenter oder schwachvirulenter Streptokokkus plötzlich im Körper zu einem virulenten werden?

Das ist die Hauptfrage, die zu allererst beantwortet werden müßte, ehe man an eine vernünftige Bekämpfung der Streptokokkenkrankheiten denken kann. Bürgers versuchte die Virulenz der Streptokokken aus ihrer Freßbarkeit zu bestimmen, wobei er die Erfahrung benutzte, daß virulente Erreger schlecht, avirulente dagegen gut von Leukozyten (bei Gegenwart von Serum) aufgenommen werden. Es ist aber kein sicherer Weg. Ich habe auch das verschiedene Verhalten gegenüber Plasma und Serum einer Erkennung der Stämme zugrunde zu legen versucht (hochvirulente Streptokokken werden nur von Menschenplasma abgetötet, nicht von Serum). Dieser Weg ist sicherer, schützt aber auch nicht vor Irrtümern.

Jedenfalls geht die Tiergefährlichkeit der Streptokokken mit ihrer Menschengefährlichkeit nicht Hand in Hand.

Durch das erwähnte Verfahren der Virulenzsteigerung (wiederholte Bauchhöhlenimpfung von Tier zu Tier) kann man gerade bei Streptokokken die Virulenz künstlich bedeutend steigern. Sie neigen sehr zu Virulenzschwankungen, d. h. jeder neue Einfluß im Wechselspiele kann sie umstimmen.

Und eben an dem Wechselspiel liegt ja die Virulenz, ebenso wie die Bildung eines bestimmten Streptokokkentypus. Die Typen lassen sich künstlich ineinander überführen (Versuche in meinem Institut), ebenso wie natürliche Überführungen vorkommen (Otitis media, Plaut). Es ist ausgeschlossen, daß z. B. ein Streptococcus mitis von einem Menschen auf einen anderen übertragen, stets als „mitis" weiterlebt. Es kommt ganz auf den Körper an, auf den er trifft, ob er als mitis oder erysipelatos, oder Pneumokokkus oder harmloser Mundkeim weiterlebt.

Die Erzeugung brauchbarer Streptokokkensera ist deshalb nicht gelungen. Alle im Handel befindlichen Sera zeigen im Tierversuch wohl eine deutliche und oft sehr gute Schutz- und Heilwirkung, beim Menschen dagegen versagen sie völlig. Wenn einige Fälle bei Serumverabreichung in Heilung ausgingen, so sagt das wenig. Es kommen eben auch Selbstheilungen vor. Das Serum wirkt wahrscheinlich unabgestimmt: es reizt die unabgestimmten Abwehrkräfte.

Im Handel befinden sich Sera von Meyer-Ruppel (Höchst), Aronson (Schering, Berlin), Menzer (Merck), Tavel, Moser (Staatl. Seruminstitut, Wien). Das zuletzt Genannte soll sich gegen die Scharlachstreptokokken richten und war gedacht als Heilmittel des Scharlachs (Einspritzung von 200 ccm Serum). Die Rücksicht auf die Polyvalenz des Streptokokkus ist bei der Serumgewinnung führend. Benutzt man lediglich tiervirulente Stämme, so weiß man nicht mehr, wie deren Menschenvirulenz verändert ist. Die besten Aussichten mußten also solche Sera bieten, die mit unmittelbar vom Menschen gezüchteten Stämmen erhalten werden. Auch kann man die Serumerzeugung mit tiervirulentgemachten und mit unmittelbaren Menschenstämmen gleichzeitig vornehmen. Keines dieser Sera zeigt eine zuverlässige Wirkung. —

Auch eine Schutzimpfung mit abgetöteten Bazillen hat man versucht, vor allem zur Verhütung von Wochenbetterkrankungen. Ob durch aktive Immunisierung ein nennenswerter Erfolg zu erzielen sei, erscheint fraglich, vor allem wegen der Polyvalenz der Streptokokkenstämme.

In einigen Fällen (bei Puerperalkrankheiten) habe ich von Bluttransfusionen nicht schlechte Erfolge gesehen. Der Gedanke, der mich zum Vorschlage einer Bluttransfusion trieb, war der, dadurch eine Zuführung unverbrauchter leukozytärer Blutkräfte zu bewirken. Wahrscheinlich aber wird vor allem die eigene unabgestimmte Immunität dadurch angeregt und gesteigert.

Zweifellos sind die Streptokokkenkrankheiten ein Hauptanwendungsgebiet der Reiztherapie. Und zwar sowohl bei Erysipel, Knocheneiter, Pleuritis u. a. wie bei Sepsis. Ganz starke Verdünnungen abgestimmter Vakzine aus dem Stamm des Kranken oder Mischvakzine. Besser unabgestimmte Mittel. Gerade bei der Puerperalsepsis hat die unabgestimmte Reiztherapie (Omnadin) überraschende Erfolge erzielt, wie sie mit irgend einem abgestimmten oder anderen Verfahren nie erzielbar sind. Hier ist der Therapie ein Neuland gewonnen, das segensvoll ausgebaut werden kann.

Anhang.

Die gefährlichen Wochenbettserkrankungen werden zumeist durch Streptokokken verursacht. Wo keine aeroben Streptokokken zu züchten waren, findet man häufig anaerobe.

Auch durch den anerob wachsenden Bacillus emphysematosus werden Wochenbettserkrankungen hervorgerufen. Ob auch gegen ihn die unabgestimmte Reiztherapie derartig gute Erfolge hat wie gegen Streptokokken, bleibt festzustellen.

Pneumokokkenkrankheiten.

Die Pneumokokken gehören auch zu den Streptokokken. Sie geben dem Forscher größte Rätsel auf. Jeder Mensch trägt sie im Rachen und Nase mit sich herum, ohne ihre Gegenwart zu merken. Plötzlich kommt es zu einer schwachen Mandelentzündung und geringfügigen Rachenrötung, Abstriche ergeben Pneumokokken in Reinkultur. Trotz der geringen örtlichen Veränderungen setzt hohes Fieber und starke Abgeschlagenheit ein: wir haben das Bild der in Eppendorf als „Pneumokokkeninfluenza" beschriebenen Erkrankung. Sind es dieselben Bazillen, die vorher im Körper ein Schmarotzerdasein führten? Woher dann die plötzliche Virulenzsteigerung? Durch den Tierversuch lassen sich keine Unterschiede feststellen zwischen diesem Stamm und solchen, die man bei Gesunden findet.

Und warum kommt es wieder in anderen Fällen zu der mit so überschwänglichen örtlichen Veränderungen einhergehenden

Lungenentzündung? Oder zu den stark eiternden Brust- und Bauchfellentzündungen? Und doch sind diese Krankheiten trotz der Unmasse von Erregern, die nicht nur im Eiter, sondern auch im Blute vorhanden sind, und trotz der starken örtlichen Veränderungen einer günstigen Behandlung zugänglich. Weshalb führt eine Pneumokokkenmeningitis immer zum Tode, während der Erreger im Blute durchaus nicht so gefährlich ist?

Wir haben hier also, wenn wir zudem noch die eitrigen Knochen- und Gelenkerkrankungen hinzunehmen, eine abwechslungsreiche Stufenleiter von Gut und Böse, ohne daß wir in Züchtungen, Tierversuchen oder mit biologischen Mitteln Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen feststellen können. Liegt es nicht nahe, anzunehmen, daß es auch hier ein „Gut" oder „Böse" an sich gar nicht gibt, sondern daß es der Körper ist, der die ungleichen Äußerungen des an sich gleichen Kleinwesens verschuldet? Dagegen aber spricht scheinbar wieder das seuchenhafte Auftreten mancher Erscheinungsformen (Influenza, Pneumonie).

Eine besondere Art der Lungenentzündung lernten wir im Kriege kennen. Es ist das die Gesellschafterin der Grippe und zeichnet sich durch Bösartigkeit aus. Schuld an dieser Bösartigkeit trägt offenbar die Gesellschaft der Grippe. Die Pneumostreptokokken haben ja offenbar manchmal die Neigung, sich mit tierischen Erregern zu vergesellschaften. Und daß die eigentliche Grippe durch ein tierisches Kleinwesen erregt wird, steht für mich außer jeder Frage. Dieses filtrierbare Tierchen bereitet den Pneumokokken offenbar den Weg. Wir finden dann die verblüffende Erscheinung, daß gerade die Kräftigsten mehr bedroht sind als die Schwächlichen. Man denke an die ganz ähnlichen Verhältnisse beim Scharlach! Es fällt auf, daß auch hier neben den Scharlacherregern häufig genug Streptokokken beteiligt sind! Die Erklärung versuchte ich zu geben. S. S. 135/136. Sie muß hier dahin erweitert werden: Ein derartiges verblüffendes Verhalten werden wir nur bei solchen Erregern zu erwarten haben, die in ihrer Giftigkeit sehr leicht beeinflußbar sind, deren Giftigkeit plötzlich ganz außerordentlich gesteigert werden kann. Ein Muster dieser Art von Erregern sind die Streptokokken, die künstlich schnell und stark gesteigert und abgeschwächt werden können (auch die Pneumokokken zählen ja dazu). Offenbar kommt es zu dieser plötzlichen Virulenzsteigerung im Körper besonders dann, wenn den Kokken durch einen tierischen Erreger

der Boden vorbereitet ist. Für diese plötzlich stark virulent gemachten Stämme gilt dann das S. 135 Gesagte. Werden die Pneumokokken schnell abgebaut, kommt es zu Giftüberschwemmung, die bei langsamem Abbau ausbleibt. Der langsame Abbau der Schwächlichen ist auch deshalb weniger gefährlich, weil bei längerem Aufenthalt im Körper die Kokken schnell wieder ihre starke Virulenz einbüßen. Wie gewonnen, so zerronnen. —

Frühere Untersuchungen sind durch die neuen Arbeiten des Rockefeller-Instituts (Cole) überholt. Ich gebe diese Feststellungen, zugleich gedeutet mit der in diesem Buche durchgeführten Anschauung.

Es lassen sich vier Pneumokokkentypen durch Immunitätsreaktionen voneinander trennen. Typus III ist der Streptococcus mucosus, Typus IV ist nicht einheitlich, er umfaßt alle Stämme, die von Immunseris der ersten 3 Stämme unbeeinflußbar sind. Gruppe I bis III zeigen im Reagenzglas- und Mäuseversuch strenge Abgestimmtheit. Der einheitliche Pneumokokkus kann also durch das Wechselspiel im Körper in verschiedenen Typen auftreten, die dann hinterher eine Zeitlang beständig bleiben. Nimmt er die Mucosusfähigkeit an, ist er am gefährlichsten (45%); als Typus IV hat er die geringste Virulenz (16% Mortalität).

Nur gegen Typus I ließ sich ein Serum gewinnen, das in großen Mengen angewendet (im ganzen 250 ccm in Pausen in die Vene) helfen soll. Um schnell den Typus zu ermitteln, benutzt man das erwähnte Agglutinationsverfahren mit Mausbauchhöhlenexsudat (s. S. 223). Ein anderes Verfahren (Avery) benutzt gewaschene Sputumflocken, die 5 Stunden in 4 ccm Glukoseblutbouillon im Wasserbad bebrütet, dann durch Natr. taurocholicum gelöst und zur Präzipitation gegen Immunserum verwendet werden.

Das Serum richtet sich aber nur gegen die im Blute kreisenden Erreger, nicht gegen die Lungenerkrankung. Das würde aber nicht gegen seine Brauchbarkeit sprechen, da die Erreger im Blut besonders gefährlich sind. So soll denn die Sterblichkeit von 25—30% auf 7,5% herabgedrückt sein. Das Serum wird in seinem Wert natürlich dadurch eingeschränkt, daß es nur etwa in $^1/_3$ aller Pneumokokkenfälle anwendbar ist. Dagegen bleibt es wissenschaftlich sehr bedeutsam, daß nur eine der Pneumokokkenarten der Serumbehandlung zugänglich ist. Allerdings dürfte es sich kaum um eine reine Serumwirkung handeln. Man muß auch erst, um zu urteilen, Kontrollversuche am Menschen

mit ebensoviel Normalserum abwarten (beim Affen sollen sie wirkungslos sein, Cecil und Blake).

Andererseits muß man wissen, daß eine gut geführte unabgestimmte Reiztherapie dieselben Erfolge erzielt, ohne daß man es nötig hat, die umständliche Typenuntersuchung zu machen und dem Körper derartig gewaltige Serummengen zuzuführen. Die unspezifische Reiztherapie wirkt scheinbar gegen alle Typen und zudem auch auf die Herde. Mit Omnadin hat man z. B. ähnliche Prozentzahlen beobachtet, ja, bei einer ganz schlimmen Seuche mit 60—70% Sterblichkeit Rückgang auf 16%.

Schutzimpfung. Hierbei ließen sich sehr bemerkenswerte Feststellungen machen (Lister, Cecil und Austin). Erstens waren die Erfolge ganz ausgezeichnet: Bei den mit einer Vakzine aus Typus I—III Geimpften kamen überhaupt keine Todesfälle vor. Zweitens griff der Schutz auch über gegen den Typus IV und Streptokokken. Hier handelt es sich also um eine selbsterworbene Immunität, wobei die Zellkräfte offenbar fähig sind, auch gegen andere Typen ihrer Art zu schützen. Bei der Erzeugung von Immunserum (Pferd, Kaninchen) dagegen wird der Körper so sehr mit Reizstoffen ein und derselben Art, die für das unempfänglichere Pferd tatsächlich etwas Besonderes darstellt, überschwemmt, daß in das Blut nur streng abgestimmte Stoffe abgegeben werden. Hier muß man eben wieder die Künstlichkeit der Pferdeversuche berücksichtigen, um sich vor voreiligen Schlüssen auf den Menschen, besonders vor Annahme besonderer Pneumokokkenarten zu hüten. Das zeigen auch Versuche an empfänglichen Affen, wo das Überstehen einer Ansteckung mit virulenten Erregern nicht nur gegen den verwendeten Typus, sondern auch gegen die anderen schützt.

Wir müssen also annehmen, daß sich unter besonderen Umständen aus den gewöhnlichen, bis dahin harmlosen Bewohnern der Mundhöhle virulente Pneumokokken entwickeln können, wobei das Wechselspiel auch für den jeweiligen „Typus" verantwortlich ist. Die in ihrer Angriffsfähigkeit gesteigerten Keime können auf andere Menschen leicht übertragen werden, vor allem beim nahen Zusammenwohnen unter ungünstigen Verhältnissen. Die Übertragung führt aber nur in den allerwenigsten Fällen zur Ansteckung. Ebenso wie die Meningokokkenübertragungen, führen sie allermeist nur zum Keimträgertum. Nur wo die Gelegenheit zu einem Wechselspiel durch irgend welche konstitutionsschädigenden Einflüsse gegeben ist, kommt es zu Krankheit.

Die besten Mittel bei ausgebrochener Krankheit bietet nur die unabgestimmte Reiztherapie. Aber möglichst milde Dosen!

Meningokokkenkrankheiten.

Krankheitserkenntnis s. S. 217, 223.

Eine Zeitlang mehrten sich die Stimmen, die von einer sehr günstigen Heilwirkung des Meningokokkenserums bei Meningitis cerebrospinalis sprachen.

Nun ist aber die Meningitis cerebrospinalis in ihrem Krankheitsverlaufe außerordentlich schwer zu beurteilen. Ich habe Fälle gesehen, wo nach der Serumeinspritzung das Fieber plötzlich abfiel. Aber ich habe andere Fälle gesehen, wo ein solcher plötzlicher Fieberabfall auch ohne Serumverabreichung einsetzte. Solchen Fieberabfall hätte man, wenn der Kranke am Tage vorher Serum bekommen hätte, sicherlich auf Kosten des Serums gesetzt.

Man muß also bei der Beurteilung der Serumwirkung im einzelnen Falle sehr kritisch sein, da man im einzelnen Falle zu vielen Täuschungen ausgesetzt ist. Die Unzulänglichkeit des Einzelurteils kann durch größere Erfahrungen während einer Seuche verbessert werden. Und diese sprechen nun in der Tat für das Serum. Es konnte nachgewiesen werden, daß bei den mit Serum behandelten Fällen die Sterblichkeit auf die Hälfte, ja auf ein Viertel gegenüber den nichtbehandelten Fällen herabsank.

Während des Weltkrieges ist das Serum vielfach und mit gutem Erfolg angewandt und hat selbst bei schwersten Fällen gute Dienste getan. Freilich, ob seine Wirkung abgestimmt ist, ist nicht bewiesen, da Vergleichsversuche mit gewöhnlichem Serum ausstehen. Es empfiehlt sich also auf jeden Fall, Serum anzuwenden.

Meningokokkensera werden an verschiedenen Stellen hergestellt, ohne sich wesentlich voneinander zu unterscheiden. Sie sind auch alle nach den bekannten Immunisierungsgrundsätzen hergestellt, indem die Tiere (Pferde) teils mit abgetöteten und später mit virulenten Kokken behandelt werden, teils allein mit Kokkenauszügen, teils mit Auszügen und später mit virulenten Kokken. — Unentgeltlich abgegeben wird das Serum in Deutschland vom Institute für Infektionskrankheiten. Käuflich ist es erhältlich von Höchst, Merck Darmstadt, und dem sächsischen Serumwerke. In der Schweiz wird es im Schweizer Seruminstitute, in Amerika im Rockefeller-Institute hergestellt.

Eine allgemeingültige Prüfungsart des Serums gibt es nicht. Seine Wirkung gegenüber lebenden Meningokokken im Tierversuche zu prüfen, stößt wegen der wechselnden Tiervirulenz auf Schwierigkeiten. Man benutzt Mäuse, die durch 0,01 ccm vor der 100fach tödlichen Menge gerettet werden sollen.

Der Versuch, im Reagenzglase durch die Komplementbindungsreaktion den Wert des Serums quantitativ zu bemessen, ist nutzlos. Die Opsoninreaktion als Gradmesser kann ebensowenig zum Ziele führen.

Das Serum muß in den Rückenmarkskanal eingespritzt werden; unter die Haut ist es wirkungslos. Vor der Einspritzung wird Liquor abgelassen. Erwachsene bekommen 30—40 ccm, Kinder 10—20, in den ersten Lebensjahren 5. Die Einspritzungen können, ohne zu schaden, täglich so lange wiederholt werden, bis eine Beeinflussung der Krankheit ersichtlich ist. Ebenso wie beim Diphtherieserum zeigt sich eine um so bessere Wirkung, je früher nach dem Krankheitsausbruche das Serum gegeben wird. Ist die Krankheit in das subakute oder chronische Stadium eingetreten, ist es zwecklos. —

Bei der Bekämpfung der Genickstarre spielte bisher die Absonderung der Keimträger eine große Rolle. Während des Krieges ist man an den verschiedensten Stellen zu der Überzeugung gekommen, daß dies Verfahren durchaus veraltet und unnütz ist. Man findet im Verhältnis zu den Erkrankten eine ungeheure Zahl von sog. Keimträgern. Diese erkranken selber nie an Meningitis. Außerdem erscheinen die Keime sehr schnell im Nasenrachenraum, so daß man niemals die Gewähr hat, sämtliche Keimträger zu erfassen. Auch kann man beim Abklang der Seuche eine Zunahme der „Keimträger" finden. Das heißt also: in den allermeisten Fällen ist der Meningokokkus ein harmloser Schmarotzer; nur ausnahmsweise, aus unbekannten Gründen, wird er gefährlich, wird es ihm möglich, mit dem Körper in ein Wechselspiel zu treten. Mit demselben Rechte könnte man auch bei einer Pneumonie sämtliche Pneumokokkenträger, d. h. alle absondern.

Wir kennen ja noch mehrere Krankheiten, die so entstehen, daß vorher im Körper vorhandene, bis dahin harmlose Kleinwesen plötzlich virulent werden: Schnupfen, Pneumonie, Kindbettfieber. Manchmal weiß man den Grund dieser Giftigwerdung (Erkältung, Wunde); ebenso oft aber nicht.

Staphylokokkenkrankheiten.

Die Erkennung der Staphylokokkenkrankheiten ist durch die Biologie nicht wesentlich gefördert. Es war das auch kaum nötig.

Man hat eine Serumbehandlung versucht, die so vollkommen versagt hat, daß es Zeitverschwendung ist, darauf einzugehen.

Dagegen bieten die chronischen Staphylokokkenkrankheiten ein gutes Feld für die Vakzinetherapie. Dafür kommen in Betracht:

Akne,
Furunkulosis,
Mastitis,
Osteomyelitis,
Otitis.

Abgestimmte Vakzinen sind aus dem Stamme des Kranken herzustellen oder von Merck, vom sächsischen Serumwerke und den anderen bekannten Fabriken erhältlich. Die Vakzine Strubells (Staphar) fußt auf den Partialantigenen. Vorzügliche Erfolge hat die unabgestimmte Reiztherapie (Omnadin, Terpentin, Yatren usw.).

Gonokokkenkrankheiten.

Gonorrhoische Schleimhauterkrankungen können auch ohne biologische Verfahren erkannt werden.

Dagegen bieten Epididymitis und vor allem Arthritis gonorrhoica der Immunitätswissenschaft ein gutes Arbeitsfeld. Die Diagnose wird am besten durch abgestufte Quaddelproben mit Gonokokkenvakzine erhärtet. Man benutzt dazu sehr starke Verdünnungen (beispielsweise $^1/_{100}$—$^1/_{1000}$ der käuflichen Merckschen Vakzine). Nach Vakzineeinspritzung in die Vene soll ein kennzeichnendes Fieber (Doppelzacke) einsetzen, das aber nach Angabe vieler Untersucher nicht beweisend ist. Beweisend ist nur eine Herdreaktion. Auch die Komplementbindung ist zur Erkennung heranzuziehen.

Die biologische Behandlung von Epididymitis und Arthritis ist ein gutes Gebiet für die Reiztherapie, am besten für die unspezifische (Milch, Yatren u. a.).

Pest.

Für die Erkennung hat man die Agglutination herangezogen.

Die Bekämpfung der Pest muß zu allererst den hygienischen Maßnahmen überlassen bleiben. Diese können wesentlich unterstützt werden durch eine biologische Schutzimpfung, die auf dreierlei Weise erfolgen kann: durch aktive, durch passive und durch simultane Immunisierung.

1. Die aktive Immunisierung ist zuerst durch Haffkine in Indien in großem Stile und mit gutem Erfolge angewandt. Durch Familienimpfung wurde beispielsweise die Sterblichkeitsziffer von 29,8% bei Nichtgeimpften auf 8% bei Geimpften herabgedrückt. Haffkine impfte mit abgetöteten Bouillonkulturen.

Pfeiffer verbesserte das Haffkinesche Verfahren, indem er abgetötete Agarkulturen benutzte. Die Bouillonkulturen sind in ihrer Virulenz schwankend, die Bazillen werden in ihnen abgeschwächt, was für die Pestimmunisierung einen Nachteil bedeutet. Dieser Nachteil wird durch Benutzung der Agarkulturen, die in ihrer Virulenz nicht so schwankend sind, vermieden. Man kann eine ganze (abgetötete) Agarkultur für die Schutzimpfung verwenden. Die Erreger sind also schwach endotoxisch.

Ferner sind aggressinartige Flüssigkeiten verwandt worden. Auch ein aus Pestbazillen gewonnenes Nukleoproteid soll gute Erfolge gezeigt haben (Lustig).

Nicht nur mit abgetöteten, auch mit abgeschwächten Pesterregern wurde eine Schutzimpfung versucht. Die Bazillen werden durch Züchtung bei einer Temperatur von 42 bis 43° auf alkoholhaltigen Nährböden abgeschwächt. Die so abgeschwächten Bazillen sind für den Menschen vollkommen unschädlich.

2. Die passive Immunisierung geschieht durch Pestsera, die aus dem Pasteurinstitute (Paris) und aus dem Seruminstitute in Bern durch Behandlung mit abgetöteten, später lebenden Bazillen hergestellt sind. Ein Serum von Lustig ist mit dem erwähnten Nukleoproteide gewonnen. Ein Serum von Terni-Bandi ist mit Aggressin, eins von Markl mit Pestkulturfiltraten hergestellt. Auf das mit Aggressin hergestellte wird man in Zukunft vielleicht in erster Linie zu achten haben. Einstweilen ist es im großen noch nicht genügend erprobt, um ein Urteil zuzulassen.

Die Serumeinspritzung (20—100 ccm) schützt nur auf einige Tage, hat also nur begrenzten Wert. Dieser tritt da zutage, wo eine sofortige Immunisierung zu setzen ist (Ärzte, Wärter).

Die aktive Immunisierung ist bedeutend besser als die passive.

Will man dagegen den Vorteil der passiven Immunisierung (sofortiger Impfschutz) mit dem Vorteile der aktiven (langdauernder Impfschutz) verbinden, so wählt man die

3. simultane Immunisierung. Man verbindet also die Einspritzung irgend eines Serums mit der Einspritzung irgend eines aktiven Immunisierungsmittels.

Eine Schutzimpfung gegen Pest ist also möglich, und zwar auf den verschiedensten Wegen. —

Die Pestsera hat man nun auch zu Heilzwecken benutzt. Die Heilerfolge sind sehr umstritten. Eine sichere Heilwirkung ist mit den bisher geprüften Seris nicht vorhanden.

* * *

Protozoenkrankheiten.

1. Pocken.

Der Pockenerreger ist gegen Glyzerin widerstandsfähig und durch enge Filter filtrierbar. Ebenso filtrierbar sind die Erreger der Lyssa, der Hühner-, Rinder- und Schweinepest, des Gelbfiebers, Trachoms, der Grippe u. a.

Als Erreger sind die Paschenschen Körper anzusprechen. Darüber sagt Paschen: „Der Pockenerreger dringt in die Epithelzelle ein und vermehrt sich in ihr ungeheuer schnell. Das eindringende Virus wird von Reaktionsprodukten des Protoplasmas, dem Plastin, umhüllt: so kommt das Guarnierische Körperchen zustande. Der Erreger dringt aber weiter auch in den Kern der Epithelzelle ein und vermehrt sich in ihm auf seine Kosten, bis schließlich die Umhüllung den Druck nicht mehr aushält und platzt (Böing).

Die Vermehrung des Erregers geht mit einer Vergrößerung des Guarnierischen Körperchens Hand in Hand. Durch Aufnahme von Flüssigkeit kommt es daneben in den Hauteruptionen zu der

von Unna beschriebenen retikulierenden Kolliquation, die eine starke Ausdehnung der Zelle zur Folge hat."

Die Immunkörperbildung findet offenbar in der Zelle statt. Bei dem Platzen des Inhaltes werden dann auch ins Blut Antikörper gelangen. So kann Immunserum von hochimmunisierten Kaninchen mit Kinderlymphe eine deutliche Ausflockung geben.

Ich betone an dieser Stelle noch einmal, daß bei leichterer Zugänglichkeit des Erregers Krankheiten wie Pocken, Masern, Scharlach, Fleckfieber den tiefsten Einblick in die Immunität geben müßten, weil wir hier nach ihrem Überstehen die gewaltigste Schutzimmunität vor uns haben, wobei zu betonen ist, daß das große Organ Haut dabei in stärkstem Maße beteiligt ist.

Verbürgten Nachrichten zufolge sollen die Chinesen in ihrer gewaltigen Kultur schon vor Jahrhunderten die Schutzpockenimpfung gekannt und angewandt haben. Auch verwendete man seit Jahrhunderten die Impfung von Mensch zu Mensch, indem man angetrockneten Bläscheninhalt von leichten Pockenfällen gesunden Menschen einrieb oder einimpfte. Man sieht, es gibt nichts Neues unter der Sonne. Der Grundsatz ist wieder einmal uralt. Jenners Verdienst ist es, den Grundsatz der Immunisierung durch abgeschwächte Erreger folgerichtig erfaßt und durchgeführt zu haben (1796). Denn bei der Übertragung von Menschenpocken kamen Todesfälle vor.

Jenner fand, daß die Kuhpocken für den Menschen nicht so virulent waren, wie die Menschenpocken. Diese Kuhpocken stellten also einen natürlich entstandenen, abgeschwächten Ansteckungsstoff für den Menschen dar. Und es gelang der Nachweis, daß durch Impfung mit diesem abgeschwächten Pockenstoff der Mensch auch vor einer späteren Ansteckung mit Menschenpocken geschützt bleibt. Der Übergang der Menschenpockenerreger auf die Kuh beraubt sie also der Fähigkeit, Menschenpocken zu erzeugen, erhält aber die Fähigkeit, Immunkräfte gegen Menschenpocken hervorzurufen.

Die Kuhpocken behalten auch bei der Weiterimpfung auf Menschen ihre abgeschwächten Eigenschaften. Deshalb wurde jahrzehntelang die Schutzimpfung in der Weise ausgeführt, daß Kuhpocken von Mensch zu Mensch übertragen wurden. Um die Mitübertragung ansteckender Krankheiten zu vermeiden, gebraucht man jetzt Kuhpockeninhalt, der von Tieren gewonnen wird.

Die durch die Impfung hervorgerufene Immunität dauert sehr lange, aber natürlich nicht endlos. Man rechnet durchschnittlich 10 Jahre. In Deutschland ist deshalb eine doppelte Impfung eingeführt. Eine Zwangsimpfung in späteren Jahren stößt auf Schwierigkeiten. Daß sie aber nicht nutzlos ist, zeigten die Impfungen beim Militär.

Bei allen anderen Seuchenbekämpfungen spielen die hygienischen Maßnahmen eine große, oft die führende Rolle. Bei der Pockenbekämpfung treten sie gegenüber der Impfung ganz in den Hintergrund. In einem um so glänzenderen Lichte steht deshalb die Tatsache, daß es möglich ist, durch eine ordnungsmäßig durchgeführte Impfung ein Land vollkommen von den Pocken zu säubern. Das ist eine gewaltige Leistung.

Auf Einzelheiten brauche ich hier nicht einzugehen, da sie in den Impfkursen genügend abgehandelt werden.

2. Tollwut.

Die Krankheit ist von alters her bekannt. Ihr Wesen ist uns durch Pasteurs große Arbeiten klargelegt.

Pasteur stellte fest, daß gewisse Organe des an Tollwut gestorbenen Tieres den Erreger der Tollwut wie in Reinzüchtung enthielten: es sind das Gehirn und Rückenmark. Der Ansteckungsstoff wandert also von der Bißwunde bis zum Zentralnervensystem, und zwar nicht wie beim Tetanus nur das Gift, sondern der lebende Erreger. Man kann Wut beim Tiere erzeugen, wenn man ihm Gehirnbrei von Tieren, die an Wut gestorben sind, in die Dura einverleibt. —

Große Bedeutung für die Erkennung haben eigentümliche, von Negri entdeckte, im Zentralnervensystem vorkommende Gebilde, die Negrischen Körperchen. Diese Körperchen finden sich nur bei Wut. Vielleicht haben gewisse granuläre Gebilde in ihnen etwas mit dem Wuterreger zu tun. —

Eine Serumbehandlung ist bei Wut versucht worden. Im Tierversuch ließ sich die Möglichkeit einer solchen nachweisen. Wenn man ein Wutserum mit Wuterregern (Gehirnbrei tollwütiger Tiere) mischt, so werden die Erreger abgetötet: der Gehirnbrei steckt nicht mehr an.

Beim kranken Menschen haben sich diese Sera als Heilmittel nicht bewährt. Ihre mangelhafte Wirkung ist vielleicht auf dieselbe Ursache zurückzuführen wie das häufige Versagen

des Tetanusserums: das an sich wirksame Serum kommt nicht heran an den Ansteckungsstoff, der im Nervensystem Fuß faßt. Vom Serum wird auch in Zukunft nicht viel zu erwarten sein.

Einstweilen hat sich als das beste Mittel, die schädlichen Folgen einer Bißwunde zu bekämpfen, die Tollwutschutzimpfung als aktive Immunisierung bewährt.

Dabei handelt es sich um eine Vakzinierung nach erfolgter Ansteckung. Da hier besondere Verhältnisse walten, ist dieses Vorgehen bei der Wut besonders aussichtsreich. Denn die Vorbereitungszeit ist äußerst lang und beträgt kaum weniger als 9 Wochen, meistens mehr, bis zu $^3/_4$ Jahren. Hier kann man also die Kranken mit einer rechtzeitig einsetzenden Schutzimpfung vor dem Ausbruch der Krankheit noch aktiv immunisieren. Die Kranken besitzen dann beim eigentlichen Krankheitsausbruch genügend Schutzstoffe, um mit dem Erreger fertig zu werden. Durch die Impfung wird also keineswegs der in den Körper eingedrungene Wuterreger unmittelbar unschädlich gemacht, vielmehr wird nur der Körper zur Bildung von Immunkräften angeregt, wodurch der Erreger bekämpft wird. Die Vakzinierung bei Tollwut nimmt also eine Ausnahmestellung ein; sie ist keine reine biologische Isopathie und zwar auch keine ganz reine Schutzimpfung. Die erste beschäftigt sich mit schon ausgebrochenen Krankheiten; die zweite mit dem Schutz ganz unberührter Lebewesen.

Auf Pasteurs großartige Arbeiten sei kurz eingegangen. Pasteur versuchte nach Jenners Vorgange, einen abgeschwächten Ansteckungsstoff zu gewinnen. Er fand folgendes: Impft man Kaninchen mit dem Hirne eines tollen Hundes, so erkranken sie nach 14 Tagen. Dieser aus dem Hunde im Kaninchenkörper gezüchtete Ansteckungsstoff wird Straßenvirus genannt. Impft man nun von einem Kaninchen, das an Straßenwut gestorben ist, weiter auf Kaninchen, so sterben die Tiere schneller, die Vorbereitungszeit verkürzt sich, bis sie endlich auf 7 Tage anlangt. Auf diese Zeitdauer bleibt sie eingestellt. Ein solcher durch Kaninchendurchgang veränderter, auf eine bestimmte Vorbereitungszeit eingestellter Ansteckungsstoff heißt Virus fixe. Für den Menschen ist das Virus fixe viel weniger bösartig als das Straßenvirus.

Pasteur nahm nun Kaninchen, die an Virus fixe starben, das Rückenmark heraus und trocknete es. Ein Mark, das einen Tag getrocknet ist, ein sogenanntes eintägiges Mark, ist noch vollkräftig für Tiere. Von Tag zu Tag aber nimmt durch das

Trocknen die Virulenz des Markes ab. Vom 6. bis 8. Tage an ist die Virulenz erloschen. Solche getrockneten Marke werden zur Schutzimpfung verwandt. Man beginnt mit der Einspritzung von avirulentem Marke, steigt immer höher, bis die Gebissenen zum Schlusse frisches, für Tiere vollvirulentes Mark erhalten. Für die Reihenfolge, in der das Mark eingespritzt werden soll, sind verschiedene Anweisungen gegeben. Man gibt es jeden Tag, meist 21 Tage lang.

Im Gegensatz zur ursprünglichen Pasteurschen Vorschrift ist man in neuerer Zeit erfolgreich dazu übergegangen, von vornherein mit nicht abgeschwächtem Virus fixe zu immunisieren.

Für die Impfungen gibt es staatliche Zentralstellen. Die deutschen sind in Berlin im Institut für Infektionskrankheiten und in Breslau. Hierhin werden von den Ärzten die Angesteckten gesandt. Gleichzeitig ist womöglich der Kopf oder das Gehirn (in Glyzerin) des Tieres, von dem der Kranke gebissen wurde, einzuschicken, damit durch Tierimpfung und Nachweis von Negrischen Körperchen die Erkennung gesichert werden kann.

In Rumänien impft man nach einem Verfahren, das eine etwas abgeänderte Simultanimpfung darstellt. Man gibt sehr früh vollvirulentes Mark und in den Zwischenzeiten Tollwutserum.

Die Anweisung einer in Berlin üblichen verstärkten Behandlung sei hier wiedergegeben:

Behandlungstag	Alter des Markes	Eingespritzte Menge in ccm einer Verreibung von je 1 ccm Mark in 5 ccm Bouillon
1	8—7—6	1,5
2	4—3	1,5
3	5—4	1,5
4	3	2,0
5	3	2,0
6	2	1,0
7	2	1,0
8	1	1,0
9	5	2,0
10	4	2,0
11	4	2,0
12	3	2,0
13	3	2,0
14	2	2,0
15	2	2,0
16	4	2,0
17	3	2,0
18	2	2,0
19	2	2,0
20	3	2,0
21	2	2,0

Die Erfolge der Lyssaschutzimpfung sind großartig. Hier hat menschliche Geisteskraft einmal einen Triumpf zu verzeichnen, der um so größer ist, weil man den Erreger nur dunkel kennt und lediglich aus seinen Wirkungen auf sein Dasein schließen kann. Es sind das Rechnungen mit unbekannten Größen, die zu einem erstaunlicheren Ziele führen als alle Rechnungen mit bekannten Größen — wie in der menschlichen Erkenntnis.

3. Spinale Kinderlähmung.

Der Erreger ist der Form nach noch unbekannt, doch soll er neuerdings gezüchtet sein. Er ist filtrierbar, widerstandsfähig gegen Glyzerin und wird durch Hitzegrade von 55^0 zerstört, durch solche von 45^0 erheblich geschädigt. Er kann durch gesunde Zwischenträger übertragen werden. Von Tieren ist der Affe empfänglich.

Gleich dem Wuterreger hat der Ansteckungsstoff bestimmte Beziehungen zum Nervensystem, indem er sich auf Lymph- und Blutbahnen zum Nervensystem hin bewegt. In den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks ist seine Hauptsiedlungsstätte.

Uns gehen hier in erster Linie die biologischen Feststellungen an. Zwar haben sie einstweilen keine praktische Bedeutung, können sie aber vielleicht noch einmal bekommen (Landsteiner, Flexner und Lewis, Römer und Joseph, Levaditi, Leiner und Wiesner, Kraus). Die Ergebnisse der Forscher stimmen im wesentlichen überein. Affen, die eine künstliche Ansteckung überstanden hatten, erwiesen sich gegen eine weitere Ansteckung geschützt. Auch ist eine Schutzimpfung bei Affen möglich, die teils durch getrocknetes Rückenmark, teils durch abgeschwächten (Erwärmung auf 50^0), teils durch abgetöteten (Phenol-) Ansteckungsstoff erreicht wurde.

Das Serum immunisierter Affen enthält abgestimmte Immunkörper. Mischt man solches Serum mit Poliomyelitiserregern (Rückenmark), so werden diese ihrer krankmachenden Wirkung beraubt. Solche Mischungen liefern beim Affen ebenfalls gute Immunisierungsergebnisse. Ob das Serum beim Menschen zu Heilzwecken benutzt werden kann, ist fraglich. Das Lyssaserum zeigt ja im Tierversuche die gleiche Wirkung, ohne beim Menschen zu helfen. Ebenso muß abgewartet werden, ob das Serum zu Schutzzwecken beim Menschen verwendet werden kann.

Auch die Verfahren einer Schutzimpfung sind beim Menschen noch nicht in größerem Umfange erprobt.

Die Ähnlichkeit des Poliomyelitiserregers mit dem der Lyssa ist sehr deutlich. Näheres findet sich in dem trefflichen Buche von Römer (Springer).

4. Syphilis.

1. Erkennung. S. Wassermann-Brucksche und Luetinreaktion.

2. Immunität.

Die Syphilis wird bisher mit chemischen Mitteln bekämpft. Wahrscheinlich kommt ihnen eine Wirkung auf die Körperzellen zu. Die Quecksilberbehandlung wird neuerdings (Lesser) ja nur als Hilfsmittel der Selbstheilung angesprochen. Zudem braucht mit der Abtötung der Spirochäten noch nicht alles getan zu sein. Gewiß spielen für die Überwindung der Syphilis Immunitätsvorgänge eine große Rolle.

Muß man doch daran denken, daß nach Abtötung der Spirochäten der Körper gegen die zerfallenden Spirochätenleiber abgestimmte Immunkörper hervorbringt. Auf diesen beruht die Syphilisimmunität des Syphilitikers. Und daß es eine solche Immunität gibt, ist seit alters her bekannt, ja man glaubte früher, ein Mensch, der eine Syphilis überstanden hat, sei zeitlebens gegen eine zweite Ansteckung gefeit. Daran ist allerdings nicht mehr festzuhalten. Versuche an Affen und Beobachtungen an Menschen ergaben, daß auch nach Überstehen der Syphilis von neuem eine Ansteckung erfolgen kann.

Indessen kann man wohl ohne weiteres sagen: Der syphilitisch Angesteckte erweist sich während der größten Zeit seines Lebens gegen eine neue Ansteckung immun. Aber diese Immunität ist wie jede andere bedingt, d. h. abhängig vom besonderen Immunitätsgrad und der Ansteckungsmenge. Und wie alle Immunität ist auch sie nicht immerwährend, sondern kann vollkommen erlöschen.

Die Syphilisimmunität wird außer durch die praktischen Erfahrungen auch durch die Überempfindlichkeit angezeigt. Die Reaktion mit Spirochätenstoffen (auch Luetinreaktion) ist eine abgestimmte Überempfindlichkeitsprobe. Sie weist vorhandene Immunkörper nach, ohne allerdings zu sagen, ob diese zur Bekämpfung der Krankheit ausreichen. Das würde man erst durch Prüfung mit den einzelnen Spirochätenbestandteilen erfahren.

Deshalb soll man auch nicht danach streben, die Luetinreaktion zum Verschwinden zu bringen. Das Programm lautet einstweilen dahin, die Behandlung so zu führen, daß die Wassermann-Brucksche Probe als der Ausdruck einer Gewebsschädigung verschwindet, die Luetinprobe dagegen erhalten bleibt.

Auch die Herxheimersche Reaktion ist eine Überempfindlichkeitserscheinung, die sich darin geltend macht, daß ein syphilitischer Ausschlag im Beginne der Behandlung stärker wird, oder daß er erst während der Behandlung auftritt. Sie erklärt sich wohl so, daß durch die Quecksilberbehandlung von den Körperzellen Spirochäten abgetötet und nun von den Körpersäften nachdrücklich verarbeitet werden, oder daß lebendgebliebene Erreger auf einen umgestimmten Körper treffen. Ebenso wirkt zuweilen das Salvarsan.

Auch bei den luischen Erscheinungen sehen wir Überempfindlichkeit.

Im II. Stadium ist die Überempfindlichkeit noch mäßig, daher kommt es bei reichlicher Erregerausschwemmung zu schwachen Entzündungen (Ausschlägen). Nun wird die Immunität stärker, und wenn im III. Stadium Erreger ausgeschwemmt werden, so kommt es nicht mehr zu einer Vermehrung der Erreger, sondern der Körper antwortet mit einer überschwänglichen Entzündung (Gumma). Je stärker die Entzündung, um so geringer die Erregerzahl, um so besser Immunität und Voraussicht. Die Stärke der Überempfindlichkeitsentzündung steht im umgekehrten Verhältnis zur Gefährlichkeit der Krankheitserscheinung.

Warum erweist sich der Körper nicht völlig immun gegen seine eigenen Spirochäten, während er doch gegen eine von außen kommende Ansteckung gefeit ist? Dieselbe Frage wiederholt sich oft, besonders bei der Tuberkulose. Liegt es lediglich daran, daß der Erregerstamm dem Körper angepaßt ist und sich gegen diesen teilweise immunisiert?

Nach dem III. Stadium bleibt der Körper entweder in diesem Überempfindlichkeitszustand bis zum Tode, und wenn überhaupt noch Giftaussaat erfolgt, antwortet er mit ausladenden Gummibildungen — oder die Erreger verschwinden allmählich aus dem Körper, und damit verschwindet dann nach und nach auch die Überempfindlichkeit. Dann ist der Körper wieder gesund, aber nicht mehr geschützt gegen eine erneute Ansteckung. Ob eine solche ebenso verläuft wie die erste, oder ob sie in dem schon

einmal durchseucht gewesenen Körper ganz andere Erscheinungen auslöst, muß dahingestellt bleiben. Es gibt aber noch eine dritte Möglichkeit: Der Körper verliert nach dem III. Stadium seine Überempfindlichkeit, aber nicht die Erreger. Der unempfindlich gewordene und nicht mehr reizfähige Körper ist nun einer Giftaussaat preisgegeben. Es kommt zu Tabes und Paralyse.

Die Richtigkeit dieser Ausführungen vorausgesetzt, muß es bedenklich erscheinen, einen syphilitischen Körper durch gesteigerte Kuren möglichst schnell seiner Überempfindlichkeit zu berauben, insofern man nicht die Verbürgung hat, daß alle lebenden Erreger vernichtet werden. Führen doch gerade die leicht verlaufenden Fälle oft zu Tabes und Paralyse. Bei ihnen setzt eben von vornherein keine große Immunität ein, daher Ausbleiben der zweiten und dritten Erscheinungen, die an und für sich schwache Immunität verschwindet bald gänzlich, der Körper wird — unter besonderen Bedingungen — unfähig: Es kommt zu Tabes und Paralyse.

Diese Ansicht scheint durch neuere Arbeiten, besonders von Nonne, eine gewichtige Stütze zu erhalten. Warnt doch Nonne geradezu vor dem Salvarsan, weil er eine erschreckende Beschleunigung und Vermehrung der Tabes und Paralyse nach der Salvarsanbehandlung feststellen zu können glaubt. Es handelt sich hier um eine sehr gewichtige Stimme, wobei die Einwände, derartige Salvarsankuren seien nicht „lege artis“ gemacht, eingehend berücksichtigt wurden. Könnte man sich das biologisch erklären? Ich meine zwanglos: Nach der Salvarsanbehandlung kommt es nicht zu den Hauterscheinungen. Und damit auch nicht zu genügender Immunität. Die Hauterscheinungen sind für die Immunität besonders wichtig, weil dadurch das große Immunitätsorgan Haut gründlich an der Abwehrorganisation beteiligt wird. Wenn das Salvarsan nun nicht alle Erreger abtötet, so treffen diese nach einiger Zeit eine mangelhafte oder schief angelegte und ausgebildete Immunität, wodurch alsdann die verhängnisvollen Nervenerkrankungen entstehen könnten.

Aus diesem Grunde würde es sich empfehlen, wenn man die Salvarsanbehandlung beibehalten will, diese mit einer abgestimmten Vakzinetherapie zu vereinigen. Vakzine: Spirochäten oder deren Bestandteile. Seit der Züchtung ist das ja möglich.

Vielleicht wird aber eine alleinige Vakzinetherapie der Luesbehandlung für die Zukunft ein ganz anderes Aussehen und eine ganz andere Richtung geben.

In ähnlicher immunbiologischer Richtung mit Umgehung chemotherapeutischer Gewaltverfahren bewegen sich die Arbeiten Quérys. Er geht allerdings von der Annahme eines spaltpilzartigen Erregers aus, gegen den er ein Serum gewinnt. 2 ccm wiederholt angewandt, soll die Syphilis schnell heilen und die Wassermann-Brucksche Reaktion dauernd, nicht nur vorübergehend, zum Verschwinden bringen. Mir selber fehlt hierüber ein Urteil; französische Berichte lauten äußerst günstig. Ähnliche Wirkungen will man auch durch Eigenblutbehandlung erzielt haben, wobei das eigene Venenblut unter die Haut gegeben oder künstliche Blutaustritte hergestellt werden. Sollte sich das bestätigen, so hätten wir das als einfache Reiztherapie anzusprechen. Ebenso würde sich die Wirkung des Quéryschen Serums trotz oder gerade wegen seiner anfechtbaren Grundlagen nicht als Immunserumwirkung, sondern als Reiztherapie erklären, wobei durch ein unabgestimmtes oder schwach abgestimmtes Reizmittel die abgestimmten Kräfte in Bewegung gesetzt werden. Dafür spräche auch die anfängliche Verstärkung der Wassermann-Bruckschen Reaktion nach den ersten Einspritzungen.

Jedenfalls ist das Programm der Syphilisbekämpfung noch längst nicht erledigt, ja, durch die neuen biologischen Fragestellungen erst recht eigentlich wieder aufgerollt. Inwiefern eine Reiztherapie mit rein chemischen Mitteln oder mit rein biologischen Mitteln oder mit beiden zum erwünschten Ziele führt, bleibt festzustellen.

Da die Lipoide bei der Syphilis eine so hervorragende Rolle spielen, wird man ihnen vor allem seine Aufmerksamkeit schenken müssen, ebenso wie der Hautimmunität, sei es, daß diese, von selbst durch den lebenden Erreger entstehend, abgewartet, oder künstlich hervorgerufen wird.

5. Masern und Scharlach.

Nach dem Überstehen sowohl von Masern wie von Scharlach finden wir eine sehr starke Immunität, ohne daß wir diese genauer begründen könnten. Da die Erreger nicht nur einem Nachweise in Bild und Kultur spotten, so sind wir der Wesenserkennung dieser Krankheiten sehr ferne. Um so erfreulicher ist die Tatsache der starken Immunität, die beide Krankheiten hinterlassen.

Man hat versucht, durch Blut von Genesenen die Krankheit heilend zu beeinflussen, in der Annahme, dadurch die Im-

munität zu übertragen, bei Scharlach ohne Erfolg. Bei Masern wird jüngst über besseren Erfolg berichtet. Im Serum findet vielleicht, so könnte man meinen, keine solche Anhäufung von Immunkörpern statt, daß es auch für andere Personen nützlich wird. Aber viel näher liegt die Annahme, daß es sich hier um eine reine Zellimmunität handelt.

Auch die Pockenimmunität ist Zellimmunität. Wir sehen also, daß die Protozoenkrankheiten eine sehr starke Immunität hinterlassen können, deren Stärke und lange Dauer auf Kosten der Zellimmunität zu setzen ist.

6. Weilsche Krankheit.

Im Blute von Genesenen lassen sich Kräfte nachweisen, die Spirochätenzüchtungen verklumpen. Ebenso kann man im Dunkelfeld ein Aufhören der Beweglichkeit und Auflösung der Spirochäten beobachten. Auch Hautreaktion läßt sich mit abgetöteten Spirochäten erzielen. Ferner gelingt die Pfeiffersche Versuchsanordnung beim Meerschwein.

Durch Überstehen der Ansteckung oder Immunisierung lassen sich bei Tieren Antikörper und Abwehrkräfte erzeugen. Der selbsterworbene Schutz ist beträchtlich.

Eine Serumbehandlung wurde ermöglicht durch den Nachweis, daß menschliches Genesenenserum angesteckte Meerschweinchen zu heilen vermag (Uhlenhut und Fromme, später Inada u. a.).

Es lag also nahe, Genesenenserum für die Behandlung kranker Menschen zu benutzen. Das ist geschehen. Man hat aber auch Sera von Tieren hergestellt (Kaninchen, Pferde, Hammel). Die Sera lassen sich im Tierversuch (Bakterizidie) leicht auswerten. Die Sera sollen auf die Spirochäten im kreisenden Blute und auf die Immunkörperbildung gut wirken. Dagegen ist ein augenfälliger Erfolg im klinischen Verlauf der Krankheit bisher kaum festgestellt worden.

* *
*

Pilzkrankheiten.

Was ich über die Pneumokokkenkrankheiten sagte, gilt in gleichem Maße von den Pilzkrankheiten. Der gleiche Pilzstamm kann bei verschiedenen Einzelwesen derselben Tierart die ver-

schiedensten Erscheinungen hervorrufen. Beispielsweise macht dasselbe Trichophyton violaceum einmal eine Granulationsgeschwulst, das andere Mal eine Sykosis, das dritte Mal einen oberflächlichen Herpes circinatus. Auch hier spielt also der Körper eine große, wenn nicht die hauptsächliche Rolle.

Daß für manche Pilzkrankheiten die Jugend empfänglicher ist als das spätere Alter, wo mit der Pubertät eine fast völlige Empfängnislosigkeit einsetzt, ist begreiflich. Gehen doch mit der Geschlechtsreife wesentliche Hautveränderungen einher, die den Boden für die Pilzansiedlung ungünstiger gestalten können. Ebenso begreiflich sind die Unterschiede in der Schwere der Erscheinungen je nach dem Orte, wo der gleiche Erreger sich in der Haut niederläßt. Das Achorion ist auf der unbehaarten Haut harmlos; dringt es an die Haarfollikel oder gar an die Nagelplatten, wird es unangenehm und wohl gar unbesiegbar.

Die unbehaarte Haut heilt schneller, weil die einsetzende Entzündung die Pilze dort schneller wegschaffen kann; dringen die Pilze gar in die von den Körperkräften unberührten Stellen (Haare, Nägel), so muß die rettende Entzündung viel stärker werden, wenn eine solche überhaupt noch nützen kann. So ergibt sich, daß die Pilze um so zahlreicher und gefährlicher sind, je geringer die Entzündung ist, und umgekehrt. Die wenig tiervirulenten, meistens im Menschen lebenden Pilzstämme verursachen beim Menschen geringe Entzündung und sind gefährlich; die tiervirulenten, meistens im Tiere lebenden Stämme machen beim Menschen viel stärkere Entzündungen und sind ungefährlicher. Der Erreger paßt sich dem Wirte an.

Diese Entzündungen als Abwehrmaßregeln stehen mit der Immunitätslehre in engstem Zusammenhange. Sie sind abgestimmter Art.

Immunitätsstudien am Meerschweinchen ergeben folgendes: Durch Überstehen einer Trichophytie, aber auch durch Hautimpfungen mit abgetöteten Pilzen wird Immunität und damit Überempfindlichkeit erzeugt. Die Trichophytieimmunität ist abgestimmt, aber nicht nur für den betreffenden Stamm, sondern für alle Trichophytonstämme. Sie läßt sich nur durch Hautimpfung erzeugen. Preßsaft oder Filtrat von Pilzkulturen (Trichophytin) rufen keine Immunität hervor. Die Immunität ist reine Zellimmunität. Von der Mutter auf das Kind läßt sie sich nicht übertragen.

Die Überempfindlichkeit zeigt sich nicht nur bei Benutzung von Pilzen (beschleunigte Entzündung), sondern auch bei derjenigen von Trichophytin.

Die Trichophytinreaktion, ausgeführt wie die Tuberkulinreaktion, ist abgestimmt, kommt aber auch noch jahrelang (!) nach dem Abheilen einer Trichophytie vor. Man erinnere sich an das über die Tuberkulinprobe Gesagte. Eine Vergleichung mit den Vorgängen bei Tuberkulose drängt sich beim Betrachten der Pilzimmunität sofort auf, nur daß hier die Verhältnisse viel einfacher zu überblicken sind als bei Tuberkulose. Was wir bei Tuberkulose häufig erst mittelbar erfahren, sehen wir hier unmittelbar und mit größerer Sicherheit. Die Tuberkuloseforschungen erhalten dadurch zugleich eine hervorragende Stütze, wie sich im folgenden ohne weiteres zeigen wird.

Durch einmaliges Überstehen einer Krankheit wird die ganze Haut umgestimmt. Da die Immunität rein zelliger Art ist, läßt sie sich natürlich durch Serum nicht übertragen. Wir haben hier die reinste Form einer Zellimmunität vor uns. —

Auch beim Menschen kommt es durch Überstehen einer einmaligen natürlichen oder künstlichen Trichophytie zur Immunität. Die Trichophytien tierischen Ursprungs machen stärkere Überempfindlichkeit und Immunität als die menschlichen Ursprungs. Daher die stärkere Entzündung und die bessere Voraussicht.

Die Überempfindlichkeit zeigt sich wiederum in beschleunigter Entzündung bei einer künstlichen Pilzzufuhr, wobei die Pilze sofort abgetötet werden, und in der Reaktion auf Trichophytin.

Genau wie die Tuberkulinreaktion kommt die Trichophytinreaktion nicht nur bei Kranken, sondern auch bei jahrelang Geheilten vor. Zur Bestimmung der Immunitätsstärke nimmt man am besten die Quaddelprobe. Aber auch auf Verabreichung unter die Haut erfolgt, im Gegensatz zum Tiere, eine Reaktion, die der allgemeinen Tuberkulinreaktion fast völlig gleicht, und sich auch unter Umständen wie diese als Herdreaktion darstellt.

Die Immunität ist wieder reine Zellimmunität. Sie läßt sich deshalb durch Serum nicht übertragen. Immunkörper im Blute lassen sich nur unregelmäßig nachweisen, wenn eben einmal durch Zellzerfall oder Übererzeugung in das Blut Kräfte

gelangen. Die allgemeine Trichphytinreaktion spricht keineswegs gegen die Zellimmunität, seitdem auch die allgemeine Tuberkulinreaktion auf einen zelligen Ursprung zurückgeführt wurde (Much). In diesem Falle sind dann eben nicht nur die Hautzellen wie beim Tiere, sondern auch andere Körperzellen überempfindlich (immun), wenn die Allgemeinreaktion nicht durch die kranken Zellen (Herde) hervorgerufen werden sollte.

Die Pilzimmunität ist also außerordentlich übersichtlich, und von ihrem Studium werden wir, wie bei keinem anderen Erreger, Aufklärung über die schwierigsten Immunitätsfragen, vor allem über die Zellimmunität zu erwarten haben. Ein höchst wichtiger Beitrag ist die Entdeckung Blochs, wonach die Immunität, die ja durch Serum nicht zu übertragen ist, durch Überimpfung von Hautstückchen auf Gesunde übertragen werden kann, wobei aber die Immunität streng auf das überpflanzte Stück beschränkt bleibt! —

Das Trichophytin ist auch zu Heilzwecken angewendet, teils subkutan, teils örtlich (1—3%ige Salbe). Die Erfolge sind zum Teil gut, aber natürlich begrenzt. Denn an die in Nägeln und Haaren verschanzten Erreger können die Immunkräfte natürlich nicht heran. Man wird deshalb für solche Fälle, wie die letzterwähnten, die anderen Heilverfahren nicht aus der Hand geben, vielmehr die Trichophytinbehandlung nur als Hilfsbehandlung heranziehen.

Genaueres findet sich in der vorzüglichen Arbeit Blochs (Jadassonsche Sammlung 1913), der ich im wesentlichen gefolgt bin. Das Pilzinstitut von Plaut ist einzig und nachahmenswert.

Bei den weiteren Studien könnten vor allem die Partialantigene ihre Aufgabe erfüllen und uns in Erkenntnis und Behandlung fördern.

Die unabgestimmte Reiztherapie hat auch hier ein gutes Anwendungsgebiet gefunden, nachdem Klingmüller festgestellt hat, daß Terpentineinspritzungen Herdreaktionen auslösten, und daß durch die Mobilisierung der unabgestimmten Immunität die krankhaften Vorgänge gut beeinflußt werden können.

* *
*

Bösartige Geschwülste.

Allgemeines.

Es ist verständlich, daß die bösartigen Geschwülste nächst der Tuberkulose dem Arzt am meisten am Herzen liegen. Auch die Forschung hat sich ihrer angenommen. Eine Fülle von Einzelfeststellungen liegt vor; der verbindende Überblick fehlt noch.

Offenbar ist die Krebszelle durch irgend welche Einflüsse der großen Selbstregulierungsanlage von Zellen und Organen untereinander entzogen. Sie ist in Gegensatz zur Selbstregulierung und damit auch zur Selbsterhaltung des Körpers geraten. Ihre neuen Eigenschaften machen sie zum Schmarotzer.

Diese Umstellung kann wohl durch die verschiedensten Reize erfolgen. Es soll sich in der Krebszelle ein „Krebslezithin" entwickeln (entstanden aus der Verbindung von Phosphorsäure der sich teilenden Kerne mit freier Fettsäure und Cholin, die bei gestörter Zellverrichtung aus dem Zellfett entstehen). Dieses Krebslipoid soll der mächtige Katalysator für proteolytische Fermente sein, der Krebszelle ihre Gefährlichkeit und Widerstandsfähigkeit geben und schuld sein an der Krebskachexie (Semprun).

Wie Bierich feststellte, wehrt sich der Körper auf besondere Art gegen das wuchernde, schmarotzende Gewebe. Er umgibt es durch einen Wall von elastischen Fasern, offenbar eine sekretorische Zelleistung. Nur wenn es dem Krebsgewebe gelingt, diesen Wall zu durchbrechen, kann es weiterwuchern. Der Durchbruch gelingt durch Vorausschicken oder unter Benutzung von Lymphozyten.

Möglich, daß diese Feststellung neue Wege für die Behandlung erschließt. Alle bisherigen Verfahren haben zu keinem einheitlichen Ergebnis führen können. Vor allem nicht die Behandlung mit abgestimmtem Serum. Eine solche geht meist davon aus, ein zellösendes Serum durch Vorbehandlung mit Krebszellen zu gewinnen. Nun wissen wir aber, daß erstens ein zellösendes Serum niemals allein gegen die betreffende Zellart, sondern auch gegen andere Körperzellen wirksam ist, und daß zweitens die Gewebe einen hinreichenden Schutz gegen zytolytische Blutkräfte haben. Es ist das auch mehr als verständlich, da immer oder oft genug zytolytische Kräfte im Blute (Zellzerfall) vorhanden sind. Mag man nun solche Sera von Zellen herstellen wie man will — eine abgestimmte Serumheilung kommt nicht in Frage, sondern es läuft eben auf Reiztherapie hinaus.

Eine solche Reiztherapie kann mit allen möglichen Mitteln durchgeführt werden. So mit artfremdem Blut, das in kleinen Mengen einmal oder zweimal wöchentlich gegeben wird. Am ehesten Erfolg verspricht die Einspritzung von Blut in die Umgebung der Geschwulst. Bier verwendet mit Erfolg Schweineblut (jede Tierart hat ja biologisch anders wirksames Blut, was man allein schon an dem verschiedenen Katalasengehalt sehen kann). Auch das Antimeristem (Schmidt) läuft auf Reiztherapie hinaus. Es lag ferner nahe, die Geschwulstzellen selber als abgestimmte Vakzine zu benutzen, was bisher allerdings ohne besonderen Erfolg geschah. Doch liegt das vielleicht an der Herstellung. Den neuen Arbeiten Keyssers kann man mit Spannung entgegensehen.

Die chemischen Präparate erwähnte ich andernorts. S. 164.

Auch die Strahlen gebraucht man nicht nur als Zerstörungsmittel, sondern neuerdings auch als Reizmittel.

Es ist nicht zu leugnen, daß man auf dem einen oder anderen Wege im einzelnen Falle Erfolg haben kann, daß wir also durchaus keinen Grund haben, vor der biologischen Behandlung des Krebses die Hände in den Schoß zu legen. Im Gegenteil. Nur muß sich die Vorstellung über Krebssera u. dgl. erst klären und nicht Verzettelung herrschen, sondern zusammenfassende Arbeit nach großen Richtlinien gewährleistet sein.

Daß man hier festen biologischen Boden gewinnen kann, zeigen allein die beobachteten Heilungen durch Zwischenkrankheiten, z. B. Streptokokkenkrankheiten. Auch das läuft ja auf Reiztherapie, allerdings auf unbeabsichtigte, hinaus. Gleichzeitig ist daraus zu ersehen, daß es sehr auf die Art der Reiztherapie ankommt. Nicht jede ansteckende Zwischenkrankheit kann ja heilen. Und wenn es bei einer geschieht, dann kommt es sehr auf den Verlauf an. Also die Bedingungen einer Reiztherapie wären vor allem zu studieren, was in diesem Falle durch die aufgedeckte Rolle der elastischen Fasern vielleicht ermöglicht ist.

Immunität beim Tier.

Die Ursache der bösartigen Geschwülste ist noch nicht bekannt. Vielleicht gibt es nicht nur eine, sondern verschiedene Ursachen, etwa chemische, physikalische und Erreger. Erreger anzunehmen, ist nicht unberechtigt. Haben doch Fraenkel und ich gezeigt, daß bei einer so bösartig verlaufenden Geschwulstkrankheit wie dem Morbus Hodgkin fast stets dem Tuberkel-

bazillus nahestehende Erreger gefunden werden. Doch sind die bisherigen Angaben über besondere Krebserreger noch nicht beweiskräftig.

Ehrlich wies hier den ersten Weg. Er konnte feststellen, daß es im Tierversuch gelingt, eine Immunität gegen tierische Geschwülste zu erzeugen. Durch Impfung mit schwach virulenten Mäusekrebsen konnte ein Schutz gegen eine spätere Impfung mit stark virulenten Geschwülsten erzielt werden. Dieser Schutz richtet sich sowohl gegen Karzinome als gegen Sarkome, ja, die verschiedensten Geschwulstarten können gegenseitig gegeneinander Immunität hervorrufen. Aber damit ist die Möglichkeit einer Schutzimpfung noch nicht erschöpft, denn ein Krebsschutz kann auch durch Impfung mit normalem Gewebe erzeugt werden. Eine Impfung von Mäusen mit Mäuseembryonen verleiht beispielsweise Schutz gegen Mäusekrebs. Ein solcher Schutz durch normale Zellen kann nur durch arteigene Zellen gesetzt werden; mit artfremden normalen Zellen scheint man nicht oder nur schwach schützen zu können. Dagegen gelingt ein Schutz mit artfremden Zellen, wenn diese aus Geschwulstgewebe stammen. So kann man also beispielsweise eine Maus durch Impfung mit Rattensarkom gegen eine Ansteckung mit Mäusekarzinom schützen. Doch ist der durch artfremde Geschwulstzellen erzeugte Schutz schwächer als der durch arteigene Geschwulstzellen, ja, auch noch schwächer als der durch arteigene normale Zellen.

Auch Überempfindlichkeit konnte man bei vorbehandelten Tieren beobachten, und zwar nicht nur bei solchen, die mit Tumorzellen, sondern auch bei solchen, die mit Normalzellen vorbehandelt waren.

Wie der künstlich erzeugte Schutz zu erklären ist, ist noch nicht ausgemacht. Vielleicht beruht er auf zelligen Immunkörpern. Vielleicht handelt es sich aber auch nur um eine Widerstandserhöhung, eine Erhöhung der unabgestimmten Immunität.

Für den Menschen haben diese Feststellungen wenig Bedeutung, weil die Tiergeschwülste mit den Menschengeschwülsten nichts zu tun haben.

Erkennung.

Es sind vor allem vier Reaktionen geprüft, über deren Wert keine Einigung herrscht, die aber doch unsere Teilnahme zu beanspruchen haben:

a) Die Meiostagminreaktion s. S. 283.

b) Das Abderhaldensche Verfahren s. S. 286.

c) Die Zellreaktion (Freund).

Die Grundlage der Zellreaktion ist folgende: Setzt man zu einem Geschwulstzellenbrei normales Serum hinzu, so werden die Zellen aufgelöst; setzt man aber Krebskrankenserum hinzu, so bleibt die Auflösung der Zellen aus. Im Serum Krebskranker sind also Stoffe vorhanden, die die Auflösung der Krebszellen hemmen und die ja auch für das Wachstum der Geschwulst im Körper des Kranken einige Bedeutung haben könnten.

Bemerkenswert ist, daß die auflösende Kraft des Normalserums durch 55° zerstört wird und durch Äther ausgezogen werden kann. Durch Zusatz von Krebsserum zum normalen Serum im Verhältnisse 2 : 3 wird die auflösende Kraft des Normalserums zerstört.

Technik.

Gewinnung der Geschwulstzellen: Zerkleinerung der von der Leiche oder vom Lebenden stammenden Geschwulst in 1 % Natr. biphosph. Durchpressen durch Gaze. Absetzen lassen. Waschen mit 0,6 %iger Kochsalzlösung. Wieder absetzen lassen. Zusatz von 1 %igem Fluornatrium, das vorher mit Alizarin bis zur Entfärbung neutralisiert wird. Die Zellenaufschwemmung muß etwa 20 Zellen in einem Quadrat des Blutkörperchenzählapparates enthalten. Das Blutserum wird mit $^1/_{10}$ Volumen einer 5 %igen Fluornatriumlösung versetzt.

Die Reaktion wird in der Weise angesetzt, daß man 10 Tropfen Serum mischt mit 1 Tropfen Zellaufschwemmung und 1 Tropfen 5 %iger Fluornatriumlösung und die Mischung 24 Stunden bei 40° stehen läßt.

Das Ergebnis kann auf zweierlei Weise abgelesen werden. 1. Mikroskopisch durch Zählen der Zellen in der Thoma-Zeißschen Zählkammer, 2. makroskopisch: In den Mischungen mit Normalserum tritt eine Aufhellung ein; die Mischungen mit Geschwulstserum bleiben trübe.

d) Die Niederschlagsreaktion (Neuberg).

Durch die Mischung eines Krebsauszuges mit einem Krebskrankenserum soll ein Niederschlag entstehen, der bei der Mischung von Krebsauszug und Normalserum ausbleiben soll. Es wäre das also eine Art Ausflockungsprobe.

Technik.

3 ccm eines nicht aufgekochten opaleszierenden Krebsauszuges oder 3 ccm eines aufgekochten und filtrierten klaren Krebsauszuges (bei schwach saurer Reaktion) werden gemischt mit je 10 Tropfen der zu untersuchenden Sera.

* *
*

Tierseuchen[1]).

1. Milzbrand.

Bei Tieren hat sich sowohl eine Schutzimpfung wie eine Serumbehandlung des Milzbrandes gut bewährt.

Toussaint impfte zuerst mit defibriniertem Milzbrandblut, das 10—15 Minuten auf 55⁰ erwärmt war.

Pasteur führte zuerst im großen eine auf Jennerschen Grundsätzen fußende aktive Milzbrandimmunisierung ein. Es kam ihm darauf an, lebende, aber abgeschwächte Erreger in der Hand zu haben, was ihm durch Züchtung der Bazillen bei höheren Temperaturen (42—43⁰) gelang. Zur ersten Impfung nahm er einen Milzbrandstamm, der 24 Tage bei dieser Temperatur gezüchtet und nur für Mäuse sicher tödlich war (I. Vakzine). Die Impfung wurde dann nach 14 Tagen wiederholt mit einem Stamme, der nur 12 Tage bei hoher Temperatur gezüchtet und auch für Meerschweinchen sicher, für Kaninchen nicht sicher tödlich war (II. Vakzine). Folgerichtig und genial, wie alles bei Pasteur, ist auch diese Impfung. Sie wird noch geübt, ist aber in ihrer Wirksamkeit übertroffen durch die

Simultanimpfung. Sowohl Serum wie Bazillen werden zur Impfung abgegeben von Merck, Darmstadt. Die Erfolge der Simultanimpfung sind ausgezeichnet. Man gibt 5 ccm Serum und 0,5 ccm einer leicht abgeschwächten Milzbrandkultur gleichzeitig, aber an getrennten Körperstellen. Der Impfschutz tritt schnell ein und dauert etwa ein Jahr (Slavo und Sobernheim).

Zu Heilzwecken hat man das Serum allein mit Erfolg benutzt. Wie erwähnt, ist seine Wirkung noch nicht einwandfrei erklärt, es ist weder bakterienabtötend noch antitoxisch. Die Tiere bekommen 50—100 ccm. Auch wo schnell, aber nicht für lange Schutz geschaffen werden soll (verseuchte Bestände), kann man mit Serum allein auskommen.

Für den Menschen fallen die Schutzimpfungen natürlich fort. Die Serumbehandlung ist nur in sehr wenigen Fällen versucht worden. Ein Versuch mit ihr ist, zumal bei schwer verlaufenden Fällen, zu empfehlen. Beim Menschen gibt man 10—20 ccm möglichst frühzetiig.

---

[1]) Es liegt mir ganz ferne, alle Modifikationen und Modifikatiönchen hier anzuführen. Dies Kapitel soll nur den Überblick vervollständigen. Was man aus meinem Buche hauptsächlich lernen soll, ist das allgemeine biologische Denken.

Die starke abtötende Kraft von Blutplättchenstoffen im Reagenzglase (Plakinen) wurde erwähnt. Trotz ihrer erliegen Kaninchen der Ansteckung, weil der Milzbrandbazillus seine aktiven Gegenmaßregeln ergreift (Kapselbildung). Die Kapselbazillen sollen die Blutplättchen nicht mehr zur Abgabe von Plakinen reizen können (Gruber und Futaki).

Milzbrandnachweis durch Präzipitation s. S. 211 f. Milzbranddiagnostika sind im Handel.

2. Rotz.

Für den Rotz hat die Immunitätswissenschaft nur für die Erkennung Bedeutung gewonnen; die biologische Behandlung versagte bisher vollkommen.

Der Rotznachweis kann durch die Überempfindlichkeitsprobe geführt werden (s. dort). Aus Glyzerinbouillonkulturen läßt sich ein Stoff gewinnen, der bei rotzkranken Tieren und Menschen ebenso wie das Tuberkulin allgemeine und örtliche Reizungen hervorruft (Mallein). Auch die Ausflockung (Thermopräzipitation s. dort) leistet gute Dienste. Ebenso Komplementbindung gegen Rotzbazillen oder einen Auszug daraus.

Ein von Tieren gewonnenes Rotzimmunserum wird benutzt, um eine rotzverdächtige Kultur zu bestimmen (Agglutination). Da die rein bakteriologische Feststellung von Rotz oft sehr schwer fällt, so ist für eine sichere Erkennung das biologische Verfahren durchaus notwendig.

Über eine auffallend gute Beeinflussung von chronischem Schleimhautrotz beim Menschen berichtet Zieler. Er benutzte die abgestimmte Reiztherapie. Vakzine aus dem eigenen Körper.

3. Rauschbrand.

Schon recht früh war von Arloing, Cornevin und Thomas erwiesen worden, daß sich getrocknetes Muskelgewebe an Rauschbrand gestorbener Tiere auf 103° oder 90° erhitzt als abgeschwächter Ansteckungsstoff zur Schutzimpfung eignet. Später wurde dann auch mit abgetöteten Reinkulturen die Möglichkeit einer Schutzimpfung erwiesen.

Durch Veneneinspritzung von lebenden Kulturen oder Rauschbrandfleischsaft läßt sich bei Pferden auch ein Immunserum gewinnen, das, vor allem gleichzeitig mit 70° erhitzten Rauschbrandbazillen, einen Impfschutz verleiht. Heilende Wirkung

hat dieses Serum nur bis zu neun Stunden nach der Ansteckung; nach 12 Stunden ist es wirkungslos.

Die Versuche mit dem künstlichen Toxin s. S. 69.

4. Schweineseuche.

Eine Immunisierung ist bei dieser Krankheit besonders schwer, weil die Erreger sehr starke Polyvalenz zeigen. Deshalb hat sich auch eine aktive Immunisierung bisher in der Praxis nicht bewährt. Die einzelnen polyvalenten Stämme unterscheiden sich eben durch verschiedene, besondere Partialantigene. Ein Antikörperkomplex gegen einen Stamm paßt also nicht zu dem Antikörperkomplex eines anderen.

Dagegen sollen die Erfolge einer passiven Immunisierung günstiger sein. Der Polyvalenz der Erreger Rechnung tragend, haben Wassermann und Ostertag ein polyvalentes Serum hergestellt und in den Handel gebracht. Es wird in der Weise gewonnen, daß Pferde mit bestimmten Schweineseuchestämmen vorbehandelt werden, und zwar wird ein Tier immer nur mit einem Stamme behandelt. Das Serum der Tiere wird dann zusammengegossen (Institut Gans in Frankfurt), oder man gewinnt das Serum von verschiedenen Tierarten und gießt die Sera hinterher zusammen, dem Umstande Rechnung tragend, daß das Serum nur mit Komplement wirkt und das „Komplement einer Tierart nicht ohne weiteres zu dem Ambozeptor einer anderen Tierart paßt“ (Landsberger Serumgesellschaft Septizidin). Wirkungen zweifelhaft. Schutz 2—3 Wochen. Heilimpfung nutzlos.

Die Aggressinlehre hat für die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie, wie wir erwähnten, hohe praktische Bedeutung erlangt. Was mit unaufgeschlossenen Erregern gar nicht oder schwer gelingt, geht mit dem Aggressin.

5. Schweinerotlauf.

Eine selbsttätige Immunisierung gegen Schweinerotlauf wurde zuerst von Pasteur in die Praxis eingeführt, und zwar noch bevor der Erreger in Reinkultur gezüchtet werden konnte. Er ging wieder von dem Gedanken aus, das Virus abzuschwächen und fand, daß eine solche Abschwächung durch Kaninchendurchgang möglich ist, während durch Taubendurchgang seine Virulenz gesteigert wird. Deshalb wird die erste Impfung mit Kaninchenrotlauf (I. Vakzine), die zweite nach

12 Tagen mit Taubenrotlauf ausgeführt. Gefahr der Übertragung, aber sonst gut.

Die übertragene Immunisierung ist von Lorenz zu Ehren gebracht. Das Serum wird von Pferden gewonnen, die mit lebenden Bazillen immunisiert werden. Ob seine zweifellos gute Wirkung rein bakterienabtötender Art ist, ist nicht ausgemacht. Da der Schutz nur einige Tage dauert, ist eine reine Serumimmunisierung nicht besonders empfehlenswert. Dagegen hat man mit ausgezeichnetem Erfolge übertragene und selbsttätige Immunisierung vereinigt. Die Tiere bekommen zuerst Serum und dann lebende Kultur (Lorenzsches Verfahren) oder Serum und Kultur gleichzeitig.

Auch zu Heilzwecken hat man das Serum mit gutem Erfolge angewandt.

Die Serumkontrolle geschieht in Frankfurt an grauen und weißen Mäusen, die zuerst Serum und nach 24 Stunden Rotlaufbazillen eingespritzt bekommen. Bei weißen Mäusen kann die Ansteckung schon nach 1 Stunde vorgenommen werden, da hier das nötige Komplement offenbar schneller gebildet wird.

6. Maul- und Klauenseuche.

Der Erreger der Maul- und Klauenseuche ist noch unbekannt. Er gehört zu den filtrierbaren Erregerarten.

Trotz ausgedehnter Arbeit (Löffler) gelang es nicht, ein brauchbares Verfahren zu finden, das Rinder vor der Seuche zu schützen vermag. Es ist zwar mit Sicherheit erwiesen, daß es eine Immunität gegen die Krankheit gibt. Das Serum immunisierter Tiere vermag die in der Blasenlymphe (von Schweinen) vorhandenen Erreger abzuschwächen und abzutöten. Aber ein praktisch brauchbarer Schutz läßt sich durch Serum in Viehbeständen nicht hervorrufen. Der Schutz dauert nur sehr kurze Zeit.

Auch Versuche, durch Mischung von Immunserum und lebenden Erregern (Lymphe) weiterzukommen, scheitern an der schwankenden Virulenz der Lymphe, deren Wert sich an kleinen Versuchstieren nicht einstellen läßt. Ist die Lymphe zu schwach, so tritt keine Immunität ein; ist sie zu stark, so tritt nicht Immunität, sondern Maul- und Klauenseuche ein.

7. Rinderpest u. a.

Die Rinderpest kommt in unseren Breiten nicht vor, soll aber

hier doch kurz erwähnt werden, da die Immunitätsverhältnisse bei dieser Krankheit bemerkenswert sind.

Der Erreger ist unbekannt. Auch er ist filtrierbar.

Daß es eine Immunität bei Rinderpest gibt, war schon seit langem bekannt. Rinder, die eine natürliche Ansteckung überstanden haben, sind oft lebenslänglich gegen eine zweite Ansteckung geschützt. Eine solche Immunität kann auch künstlich erzeugt werden. Das beste Verfahren ist das Galleverfahren (Koch). Koch bestätigte, daß die Galle von Tieren, die an Rinderpest gestorben sind, von gesunden Tieren vertragen wird. In der Galle ist der Erreger in lebender und nicht abgeschwächter Form vorhanden. Wenn der sonst so gefährliche Erreger in diesem Falle keine Krankheit hervorruft, so liegt das an Stoffen, die in der Galle vorhanden sind und die eine Allgemeinausbreitung des Erregers in dem beimpften Körper unmöglich machen. Es kommt lediglich zu einer örtlichen Entzündung, wodurch gleichzeitig eine hohe Immunität, die etwa $^1/_2$ Jahr dauert, erzielt wird. Die Beimischung von normaler Galle zum Rinderpesterreger hebt die Ansteckungsfähigkeit nicht auf. Nachteil: Schutz setzt erst nach 1 Woche ein.

Mit gutem Erfolge wurde auch eine übertragene Immunisierung versucht. Man immunisierte künstlich Rinder mit steigenden Mengen von Ansteckungsstoff (Blut rinderpestkranker Tiere bis zu 4 l). Das so erhaltene Immunserum schafft eine zwiefache Immunität, die etwa 3 Wochen anhält. Dies Serum hat auch Heilwirkung. Man geht wohl nicht fehl, die lange Dauer auf die Arteigenheit des Serums zurückzuführen: Es liegt kein Grund vor, das artfremde Eiweiß und damit die Immunkörper abzubauen. — Die immunisierende Fähigkeit des Serums konnte man bisher nicht auf antitoxische Eigenschaften zurückführen, es handelt sich also um erregerfeindliche Serumkräfte. Und es wäre demnach die übertragene Immunität bei Rinderpest ein Beleg dafür, daß im Leben auch ein erregerfeindliches Serum einen ausgezeichneten Schutz verleihen kann, wenn es arteigen ist.

Den besten Erfolg gibt eine Simultanimpfung (Turner). Sie wird so ausgeführt, daß dem Tiere auf der einen Körperseite Immunserum, auf der anderen Rinderpestblut, das die virulenten Erreger enthält, eingespritzt wird. Die Tiere machen einen leichten Anfall von Rinderpest durch, der in Heilung und Immunität übergeht. Anstatt Blut von pestkranken Rindern

nimmt man neuerdings solches von pestkranken Schafen, weil man dadurch die Übertragung anderer Rinderkrankheiten (Texasfieber, Lungenseuche usw.) vermeidet. —

Auch bei Pferdesterbe wurde derselbe Grundsatz angewendet. Das Serum wird von Tieren gewonnen, die die Krankheit überstanden haben und nun weiter künstlich immunisiert werden. Impfung: erst Pferdesterbeblut, nach 4 Tagen Immunserum. —

Erwähnt sei hier noch die Schweinepest, deren Erreger ebenfalls filtrierbar ist. Er ist im Blute schweinepestkranker Tiere vorhanden. Behandelt man damit Schweine vorsichtig vor, so kann man hochwertige Immunsera gewinnen, die einen guten Schutzwert haben sollen. Auch diese Sera können zugleich mit den Erregern (Simultanimpfung) gegeben werden. —

Eine aktive Immunisierung durch lebende Erreger wird auch bei der Lungenseuche der Rinder durchgeführt. Man bringt Lungensaft getöteter kranker Tiere oder Reinkulturen (Nocard und Roux) in das Schwanzende der Schützlinge. Hier in dem straffen Bindegewebe können die Erreger nur schlecht Fuß fassen, es beginnt ein langsames Wechselspiel, dessen Ausgang eine starke Immunität ist (1—2 Jahre). —

Das Küstenfieber der Rinder (Südafrika) wird ebenfalls mit lebenden unabgeschwächten Erregern als Impfstoff bekämpft. Blut kranker Tiere wird mehrmals eingespritzt, wodurch eine milde Form der Krankheit hervorgerufen wird. Von selbst genesene Tiere zeigen starke Immunität, ohne die Erreger aus ihrem Blute zu verlieren. —

Zur Schutzimpfung gegen Texasfieber (Erreger: Pirosoma bigeminum) wird Blut von genesenen Tieren verimpft.

8. Schutz- und Heilimpfungen bei anderen Tierseuchen.

Rinderabortus. Hervorgerufen durch den Bang-Striboltschen Bazillus. Erkennung durch Komplementbindung mit käuflichem Extrakt (Sächs. Serumwerk u. a.) im Serum der erkrankten Tiere oder durch Agglutination (Präzipitation) gegen ebenfalls käufliche Bazillenstoffe. Umgekehrt Feststellung des Bazillus gegenüber käuflichem Immunserum durch Agglutination und Komplementablenkung.

Impfstoffe: 1. Serum, durch viele Stämme gewonnen (arteigen für Rinder), gebraucht für Schutzimpfung. 2. Abgetötete Vakzine zur Schutz- und Heilimpfung. 3. Lebende Erreger

(bessere Wirkung) für Schutz- und Heilzwecke. Auch zusammen mit Serum. Wiederholung der Impfung nach 3 Wochen, Erfolge gut.

Hundestaupe. Serum zu Heilzwecken; Vakzine zur Schutzimpfung. Zweifelhaft.

Kälberpneumonie. Vakzine des Bac. bipolaris septicus zur Schutzimpfung; Serum zur Simultanschutzimpfung und zur Heilimpfung.

Geflügelcholera. Vakzinen und Serum.

Typhus, Paratyphus der Schweine und Hühner. Vakzine aus Bazillen und Serum. Dauer des Impfschutzes bei Hühnern 6 Monate.

Druse. Vakzine aus Druse-Streptokokken und Serum.

Kälberruhr. Ruhr- und Kolistämme als Vakzinen; antitoxische und bakterizide Sera. Erfolg zweifelhaft.

Beschälseuche. Wichtig die rechtzeitige Erkennung. Ermöglicht durch käufliche Trypanosomenextrakte zur Komplementbindung. —

Weitere Sera: Koliserum, Schafpneumonie- und Schweineinfluenzaseren.

Zum mindesten also auch hier ein beträchtliches Stück neuer Arbeit.

Erwähnt sei hier die Pyozyanase, ein Ferment aus dem Bac. pyocyaneus (Emmerich und Löw). Örtliche Anwendung: Dermatitis, Phlegmonen, Druse, Knochenfisteln, verjauchte Wunden. Wirkung noch unaufgeklärt. Bakterizide Kraft ist entschieden vorhanden, doch kann es sich auch um örtliche Reiztherapie handeln.

* *
*

Seuchen durch säurefeste Bakterien.

Die durch säurefeste Bakterien hervorgerufenen Seuchen gehören zu den fürchterlichsten Plagen des Menschengeschlechts. Deswegen und wegen der Eigenart der Erreger erfordern sie eine eingehendere Besprechung.

1. Lepra.

Auf den ersten Blick möchte es scheinen, als ob die Begriffe Immunität und Lepra sich gegenseitig ausschließen. Wer ein-

mal von dieser langsam, aber erbarmungslos fortschreitenden Erkrankung befallen ist, der scheint mit wenigen Ausnahmen einem unentrinnbaren Geschicke preisgegeben. Eine Heilung, d. h. eine Selbstimmunisierung des leprakranken Körpers scheint nur in seltenen Fällen einzutreten.

In Wirklichkeit liegen aber die Dinge doch anders. Wer die Lepra nicht nur aus Büchern, sondern aus eigener Anschauung kennt, der wird wenigstens das Vorkommen natürlicher Immunität bei der Lepra keinen Augenblick in Zweifel ziehen. Zwei Gruppen von Erfahrungen drängen dazu:

1. Wenn wir auch noch lange nicht die Art der Lepraübertragung in allen Einzelheiten überblicken, so beweisen doch die gar nicht seltenen Fälle von Lepraansteckung bei Europäern, die sich einige Zeit in Lepraländern aufhielten, ferner die Ansteckungen von Personen in leprafreien Ländern durch zugereiste Leprakranke, daß der Aussatz von Mensch zu Mensch übertragen werden kann und wird. Nun ist aber die Gelegenheit zur Ansteckung in den eigentlichen Lepraländern ungewöhnlich groß, größer jedenfalls, als sie nach den von der grauen Wirklichkeit meist sehr abweichenden amtlichen Statistiken zu sein scheint. Man geht kaum fehl mit der Annahme, daß die Lepradurchseuchung mancher Länder hinter der Tuberkulosedurchseuchung der Zivilisationsländer nicht zurücksteht. Dazu kommt, daß ein großer Teil der Leprakranken geradezu unfaßliche Mengen der Erreger im Körper beherbergt und diese auch in ungeheuren Mengen tagtäglich ausscheidet.

Faßt man das alles zusammen, so muß man fragen: Wie kommt es, daß die Erkrankung an Lepra nicht doch noch viel größer ist? Warum bleiben so viele schwer gefährdete Mitglieder der einheimischen Bevölkerung trotz häufigster Ansteckungsgelegenheit, z. B. in der Familie, doch von der Krankheit verschont? Warum endlich werden zugewanderte Personen im Verhältnis doch nur ausnahmsweise vom Aussatze befallen?

Auf diese Fragen gibt es nur eine Antwort: Die Ansteckung durch Leprabazillen haftet, abgesehen von wenigen besonders unglücklichen Zufällen, nur bei lange dauernder, oft wiederholter und innigster Berührung mit dem Ansteckungsstoffe, und die Ansteckungsfähigkeit des Aussatzes ist bei weitem geringer als die der Tuberkulose. Diesen Satz kann man aber auch so formen: Die natürliche Immunität des Menschengeschlechts gegen den

Lepraerreger ist im allgemeinen sehr groß und bedeutend größer als gegen den Tuberkuloseerreger.

Zu solcher Erkenntnis gelangt man freilich nicht auf dem üblichen Wege der bureaukratischen Dogmatik, sondern nur durch lebendiges Erfassen der tatsächlichen Verhältnisse an Ort und Stelle. Und es würde sich wohl lohnen, wenn diese Auffassung mehr zum Allgemeingut würde als bisher. Denn sie hat nicht allein theoretischen Wert. Sie zeigt uns auch, wie wir praktisch im Unrechte sind, wenn wir, wie das leider z. B. in Deutschland auf Grund einer am grünen Tisch entworfenen mittelalterlichen Gesetzgebung geschieht, die wenigen Unglücklichen, die sich auswärts angesteckt haben, wie Verbrecher grausam verfolgen, statt ihnen nach Möglichkeit ihr Los zu erleichtern.

2. Der zweite Punkt, der bei der natürlichen Immunität gegen den Lepraerreger in Frage kommt, berücksichtigt das Vorkommen von Selbstheilungen. Daß solche Heilungen seltene Ausnahmen sind, gilt nur cum grano salis, d. h. für ausgesprochene Leprafälle, für das Krankenmaterial, wie es sich durchweg in den Lepraheimen findet. Aber das ist nur ein Teil, meist ein sehr kleiner Teil der wirklichen Lepraerkrankungen. Wer sich in den lepraverseuchten Tropenländern aufmerksam umsieht, wird finden, daß überall leichte, ja geradezu abortive Krankheitsformen vorkommen, die vom Publikum wie vom Hausarzt meist nicht erkannt werden und auch erfahrenen Kennern große Schwierigkeiten in der Erkennung machen können. Es ist aber mehr als wahrscheinlich und wird durch eine ganze Reihe von Beobachtungen bekräftigt, daß solche leichteren Erkrankungsformen vielfach zum dauernden Stillstande, also zur Heilung kommen. Auf Grund des Tatsachenmaterials hat selbst die 2. Internationale Leprakonferenz (Bergen 1909) durch Konzilbeschluß das bisher gültige Dogma von der Unheilbarkeit des Aussatzes aufgehoben. Hoffentlich in der Absicht, die nötigen praktischen Schlußfolgerungen aus dieser späten Erkenntnis zu ziehen. Denn auch hier ist die theoretische Erkenntnis von hervorragend praktischer Bedeutung. Viele Jahrhunderte dogmatischen Irrtums haben uns verhindert, unsere selbstverständlichen ärztlichen Pflichten an den Leprakranken auszuüben. Gewiß sehr mit Unrecht, aber der Mangel richtiger Erkenntnis erlaubt es wenigstens, der Vergangenheit mildernde Umstände zuzubilligen. Für die Gegenwart trifft das nicht mehr zu. Wer mit der Internationalen Leprakonferenz der Auffassung von der

spontanen Heilbarkeit der Lepra zustimmt, der muß auch die Möglichkeit einer künstlichen Heilung anerkennen. Damit aber übernimmt jeder Lepraarzt und -forscher die vornehme Pflicht nach einem gangbaren Wege der Leprabehandlung eifrigst zu suchen. Und schon jetzt kann und muß man verlangen, daß jeder leprakranke Mensch pflichtgemäß wie eben jeder andere Kranke behandelt wird und nicht allein duldendes Objekt der Gesetzgebung ist. —

Soweit die natürliche Immunität bei Lepra. Das Problem der künstlichen Immunität ist bisher nur wenig bearbeitet. Aus dem einfachen Grunde, weil die Züchtung des Leprabazillus auf künstlichen Nährböden noch nicht in einwandfreier Weise gelungen ist, und weil auch der Tierversuch trotz einzelner Scheinerfolge im Stiche läßt. Versuche, mit leprösem Gewebsmaterial ein erregerfeindliches Serum zu gewinnen (Carrasquilla), sind ebenfalls völlig fehlgeschlagen.

Nicht allzufern lag der Gedanke, statt der Leprabazillen Produkte anderer nahestehender Bazillen, zumal der Tuberkelbazillen, als Vakzinen zu Heilungszwecken zu benutzen. So hat Babes in einer Reihe von Fällen das Kochsche Tuberkulin angewandt, angeblich mit teilweisem Erfolge, der aber von anderer Seite nicht bestätigt werden konnte. Es ist auch kaum einzusehen, wie bei der Lepra ein vorwiegend giftiger Stoff wie das Tuberkulin von Nutzen sein soll. Denn abgesehen davon, daß viele Leprakranke auf Tuberkulin überhaupt nicht reagieren, unterscheidet sich die Lepra auch von der Tuberkulose gerade dadurch, daß bei ihr Toxine zum mindesten eine untergeordnete Rolle spielen. Das wurde erst jüngst von Much auf seiner Forschungsreise in Palästina erwiesen, und zwar durch Impfungen mit Partialantigenen und Leprabazillen. Lepröse reagierten nicht auf eine dicke Aufschwemmung von Leprabazillen (durch Antiformin aus Lepraknoten gewonnen), mit Ausnahme solcher, die geheilt waren und sämtliche Partialantikörper besaßen. Tuberkulöse hätten auf eine solche Masse Tuberkelbazillen mit stärkster Nekrose geantwortet. Impft man nun Lepröse mit toten Tuberkelbazillen, so bekommen alle diejenigen eine Reaktion, die auch auf Reintuberkulin reagieren. Aus den Tuberkelbazillen können sie also das Tuberkulin frei machen. Warum nicht aus den Leprabazillen? Nun eben deswegen, weil im Leprabazillus dieser Stoff zwar nicht ganz fehlt, aber nur in außerordentlich geringer Menge vorhanden ist. Es gehört eine

viel größere Menge von Leprabazillen dazu, um den Giftstoff abzuspalten, als eine solche von Tuberkelbazillen. Daher wahrscheinlich das Bestreben der Leprabazillen im Gegensatz zu den Tuberkelbazillen, sich im erkrankten Körper so enorm zu vermehren. Daher wahrscheinlich auch die Schwierigkeit einer Ansteckung. Mit dieser Versuchsanordnung muß die Lepra anderer Länder, die im Gegensatze zur palästinischen ansteckender sein soll, geprüft werden. Vielleicht finden wir alsdann einen giftführenden Bazillus, und können so ein Gift nachweisen, ohne ihn züchten zu können.

Mit Hilfe der Partialantigene hat Much übrigens auch Rassenunterschiede aufgedeckt, worauf hier aber nicht eingegangen werden kann (s. Tuberkuloseforschungsreise nach Jerusalem, Kabitzsch).

Doch zurück zur Behandlung. 1908 hat Deycke eine neue Behandlungsweise der Lepra vorgeschlagen. Deycke züchtete aus einem Leprafalle eine säurefeste Streptothrixart, die nach dem Fundorte Streptothrix leproides genannt, von ihm nicht als gleichsinnig mit dem echten Lepraerreger gekennzeichnet wurde. Einspritzungen mit Reinkulturen ergaben bei Leprakranken Reaktionen am leprösen Gewebe und zum Teil auffällige Besserungen lepröser Erscheinungen. Deycke konnte dann aus den Bakterienleibern einen Stoff ausziehen, den er als den alleinigen Träger der aktiven Eigenschaften der Kulturen nachwies. Dieser Stoff war ein chemisch wohl gekennzeichneter Fettkörper, ein kristallisierendes Neutralfett, das Nastin. In vielen Fällen verursachte das Nastin bei Leprösen äußerst stürmische, selbst lebensgefährliche allgemeine und örtliche Reaktionen, bei denen ausgedehnter Zerfall der Leprabazillen beobachtet wurde. Die örtlichen Reaktionen hatten stets eine ausgesprochene Rückbildung der befallenen leprösen Teile zur Folge; Neigung zu Rückfällen wurde nicht beobachtet. In anderen Fällen verhielt sich das Nastin völlig wirkungslos. In der reinen Form hielt Deycke das Nastin therapeutisch wegen der Unsicherheit seiner Wirkung nicht für verwendbar. In der Absicht, dem Nastin eine größere Reaktionsbreite zu gewährleisten, und dabei die Stärke der Reaktionen auf ein mittleres und ungefährlicheres Maß herabzudrücken, verband er das Nastin mit dem Benzoylchlorid, einem Stoffe, der einerseits säurefeste Bazillen

zu entfetten vermag, andererseits stark leukozytoseerregend wirkt. In dieser Form hat Deycke das Verfahren der allgemeinen ärztlichen Anwendung zugänglich gemacht.

Über die theoretischen Grundlagen des Deyckeschen Verfahrens läßt sich streiten. Am wahrscheinlichsten erscheint es mir, daß die Nastinwirkung doch als echte Antikörperbildung aufzufassen ist. Ich und dann Kleinschmidt wiesen gerade am Nastin abgestimmte komplementbindende Fettantikörper nach. Auch abgestimmte Überempfindlichkeit erzeugt es. Nach Nastinbehandlung nimmt die Nastinüberempfindlichkeit zu. Der Einwand, daß das Nastin überhaupt kein spezifischer Körper sei, ist hinfällig. Schon Deycke konnte nachweisen, daß Tuberkelbazillen ein gleichsinniges oder jedenfalls chemisch und biologisch sehr nahestehendes Neutralfett (Tuberkulonastin) in beträchtlicher Menge enthalten; Much wies dann die Verwandtschaft biologisch nach.

Bei den mit Nastin Behandelten sind in ca. 50% deutliche Besserungen erzielt worden, darunter in ca. 20% sehr weitgehende, die in einer Reihe von Fällen nach eigener Aussage der behandelnden Ärzte einer einstweiligen klinischen Heilung sehr nahe kommen.

Deycke selbst ist weit davon entfernt, sein Verfahren für eine restlose Lösung der Aufgabe: Lepraheilung zu halten. Er glaubt aber, auf diesem schwierigen Gebiete einen deutlichen Fortschritt angebahnt zu haben. Und die bisherigen Behandlungsergebnisse sprechen jedenfalls nicht gegen seine Ansicht.

* * *

2. Tuberkulose.

Einleitung.

Die Entdeckung des Tuberkelbazillus und des Tuberkulins haben uns den Weg zum Wesen der schwer ergründbaren Krankheit gebahnt.

Die Erkenntnis von Tuberkuloseentstehung und -bekämpfung ist ohne die Immunitätswissenschaft unmöglich.

Die Grundfrage der neuen Tuberkuloseforschung ist die: Gibt es beim Menschen eine Tuberkuloseimmunität? Wir beantworten die Frage mit Ja. Um dieses Ja zu begründen, müssen wir einen kleinen Umweg machen.

Menschen- und Rindertuberkulose.

Die Tuberkulose ist am gefährlichsten für das Menschen- und Rindergeschlecht. Die Bazillen der Menschentuberkulose unterscheiden sich von denen der Rindertuberkulose durch gewisse Merkmale, vor allem durch ihre Tiervirulenz. Die Rindertuberkelbazillen sind für Tiere virulenter, sie töten Kaninchen und Rinder an ausgedehnter Tuberkulose; die Menschentuberkelbazillen rufen bei beiden Tierarten nur mehr oder weniger örtlich verlaufende Entzündungen hervor. Sind es zwei gesonderte Arten?

Behring macht bei Beantwortung dieser Frage mit Recht auf das Beispiel der Milzbrandbazillen aufmerksam. Man kann willkürlich im Versuche einen sporenbildenden Milzbranderreger in einen nicht sporenbildenden verwandeln, man kann einen hochvirulenten Stamm künstlich gradweise abschwächen bis zur vollkommenen Unschädlichkeit. Und doch wird keiner die Artgleichheit dieser der Abstammung nach zusammengehörigen Stämme, die ja aus einem Stamme gezüchtet sind, leugnen.

Ebenso kann man, wie dies Arloing getan hat, einen menschlichen Tuberkelbazillenstamm künstlich so verändern, daß er weder in der Züchtung noch im Tier mit dem ursprünglichen Stamme übereinstimmt. Er gleicht dann vielfach einem Hühnertuberkelbazillenstamm. Und doch darf man hier niemals von einer Artverschiedenheit des ursprünglichen und des umgewandelten Stammes sprechen.

Weiterhin ist es wahrscheinlich, daß es natürlich entstandene Übergänge von menschlichen zu Rindertuberkelbazillen gibt. Man hat allerdings behauptet, derartige Befunde seien anzuzweifeln, da es sich in solchen Fällen um eine Mischung beider Arten handle, von der in der Züchtung die menschlichen, im Tierkörper die Rinderbazillen (als die virulenteren) überwuchern.

Sei dem nun wie ihm sei, jedenfalls ist eine Umwandlung der einen Art in die andere möglich, und das ist wesentlicher. Menschentuberkelbazillen können in ihrer Virulenz so gesteigert werden, daß sie sich verhalten wie Rindertuberkelbazillen.

Und umgekehrt kann ein hochvirulenter Rindertuberkelbazillenstamm in seiner Virulenz so abgeschwächt werden, daß er nur noch die Eigenschaften eines Menschentuberkelbazillenstammes hat.

Fernerhin: Es gibt auch „vom Menschen stammende Kulturen, die ebenso oder noch mehr virulent sind für Rinder, als manche vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen".

Und umgekehrt: Auch sogenannte typische Rindertuberkelbazillen, die alle Merkmale für Rindertuberkelbazillen aufweisen, können für den Menschen schädlich werden. Die Möglichkeit, daß der Mensch vom Rinde her angesteckt werden kann, steht außer allem Zweifel.

Weiterhin sei auf die Grundfeststellung hingewiesen, daß man mit menschlichen Tuberkelbazillen erfolgreich gegen eine Ansteckung mit Rindertuberkelbazillen immunisieren kann.

Auch durch die Immunkörperreaktionen können keine Unterschiede zwischen beiden Arten festgestellt werden. Ein mit Menschentuberkelbazillen behafteter Körper reagiert gleich hoch gegen Menschen- wie gegen Rindertuberkelbazillen und umgekehrt. (S. Tafel II.) Auch das Tuberkulin (aus Bouillonkulturen) sowie die Partialantigene von Menschen- und Rinderbazillen sind der Art nach völlig gleich.

In diesen Zusammenhang gehören auch die neuen Feststellungen, wonach selbst ganz entfernte, harmlose Säurefeste durch wiederholte Tierdurchgänge beim Tiere typische Tuberkulose hervorrufen, also für das Tier Tuberkelbazillen werden können (Sanfelice, Ferran, Kolle und Schloßberger).

Wir haben also Menschen- und Rindertuberkelbazillen nicht als verschiedene Arten, sondern als Unterarten ein- und derselben Art aufzufassen. Ihre verschiedenen Eigenschaften sind wahrscheinlich durch Anpassung an den Wirt hervorgerufen.

In unseren Gegenden gehören die meisten Stämme, die aus menschlichen tuberkulösen Veränderungen gezüchtet werden, zu den Menschentuberkelbazillen. Das sagt aber nach dem eben Erörterten nichts gegen die ursprüngliche Artgleichheit mit den Rindertuberkelbazillen. Zumal alle aus tuberkulösen Lungen gezüchteten Stämme erweisen sich als Typen der Menschentuberkelbazillen. Doch könnten die ursprünglichen Stämme in manchen Fällen immerhin rindgefährlich gewesen sein. Denn, wie wir noch sehen werden, sind die Lungenherde meistens Spätformen der Tuberkulose. Die Bazillen befinden sich schon lange in dem Körper, können sich also schon an diesen angepaßt haben. Diese Ansicht ist um so weniger von der Hand zu weisen,

als eine Virulenzabschwächung eines rindvirulenten Tuberkelbazillenstammes durch Menschendurchgang möglich ist.

Man hat die verhältnismäßige Unschädlichkeit der Rinderbazillen dadurch zu beweisen versucht, daß man sagte:

1. Die Ansteckungen des Menschen mit Rinderbazillen können in vielen Fällen zu Latenz und Ausheilung führen.
2. Die Ansteckungen mit den Rinderbazillen seien für den Erwachsenen ziemlich ungefährlich und bedeuteten nur für das Kind eine Ansteckungsquelle.

Das ist ein logischer Gedankenfehler allergröbster Art. Sagt man doch genau dasselbe, was man auch von Menschentuberkelbazillen sagen kann. Denn, was Punkt 1 betrifft, so kommen auch bei den Ansteckungen mit ihnen Übergänge in Latenz und Heilung vor, ja vielleicht häufiger als bei den Ansteckungen durch Rinderbazillen. Woher käme sonst die enorme Tuberkuloseimmunität?

Und was den zweiten Punkt betrifft, so sind für den Erwachsenen eben deswegen die Rinderbazillen ziemlich ungefährlich, weil er in den allermeisten Fällen immunisiert ist, nicht weil er an sich weniger empfänglich wäre. Man muß diese Tatsache in dem großen Zusammenhange der neugewonnenen Anschauungen über Tuberkuloseimmunität betrachten. Der Rinderbazillus verhält sich in diesem Falle nicht anders als der Menschenbazillus. Auch durch den Menschenbazillus ist eine Ansteckung des **Erwachsenen** sehr selten (s. später).

Es ist unglaublich, wieviel Verstöße gegen das logische Denken gerade bei dieser Frage zu verzeichnen sind, ein Beweis mehr dafür, daß nicht jeder, der sich mit Wissenschaft abgibt, dazu berufen ist.

Wem es schwer fällt, auf die strenge Trennung beider Bazillenarten zu verzichten, sei auf folgendes banale Beispiel hingewiesen: Eine in Deutschland wachsende Fingerhutart gewinnt ganz andere biochemische Eigenschaften, wenn sie nach bestimmten Stellen Frankreichs verpflanzt wird, und verliert diese wieder, wenn sie nach Deutschland zurückverpflanzt wird. Oder: Der nach Amerika auswandernde russische Jude verliert in kurzer Zeit seinen Typus und behält den amerikanischen bei, so daß er, auf neutralem Boden wie in Jerusalem mit seinen Stammesgenossen aus der Heimat zusammentreffend, sich tiefgehend von

diesen unterscheidet und die neugewonnenen Merkmale beibehält, auch wenn er lange mit den heimatlichen Stammesgenossen zusammenwohnt.

Tuberkuloseansteckung.

Der Mensch kann also sowohl vom Rinde wie vom Menschen her angesteckt werden. Es fragt sich nur: wann erfolgt die Ansteckung?

Behring war der erste, der die Behauptung aufstellte, daß die Tuberkulose in der Kindheit des Menschen entstehe. Schloßmann schloß sich zuerst dieser Ansicht an, und mancher andere Kinderarzt folgte ihm nach. Jetzt ist uns der Satz ganz geläufig geworden: die Tuberkulose ist eine Kinderkrankheit.

Besondere Fingerzeige gab schon früher die Statistik Naegelis und Burkhards, die an Leichenbefunden feststellte, daß bei fast allen Menschen, die das 18. Jahr überschritten hatten, irgendwelche tuberkulösen Überbleibsel zu finden waren. Wichtig waren auch die damals gemachten Feststellungen von Franz, der die subkutane Tuberkulinprüfung bei einem österreichischen Regimente, also an der ausgesuchten Blüte der Jugend, ausführte und bis zu 70% Ausschläge fand.

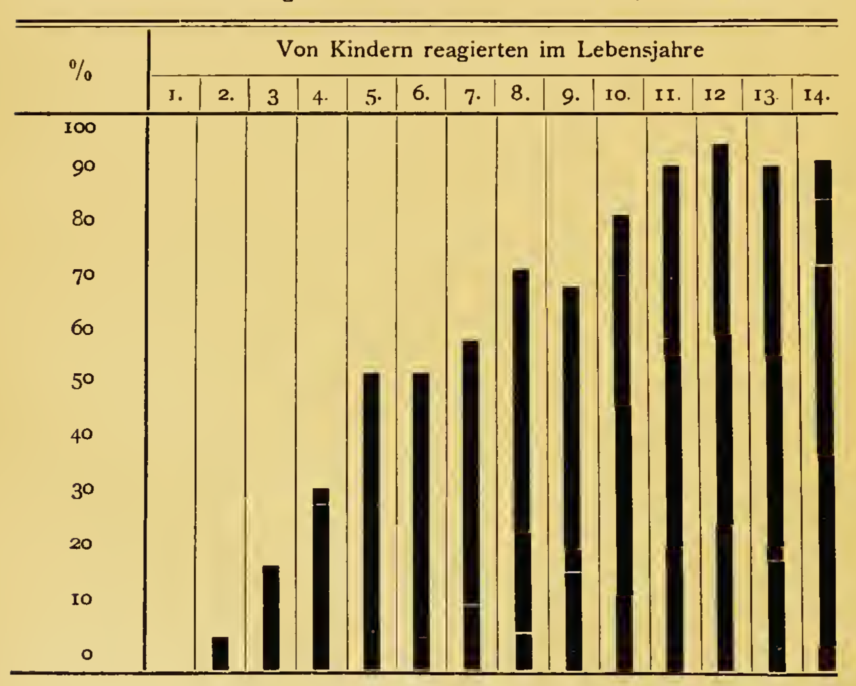
Es war dann Aufgabe der Kinderärzte, die neue Anschauung auf ihren Wert zu prüfen, was am eingehendsten von Hamburger geschehen ist. Er hat für diese Ansichten den einwandfreien Beweisstoff geliefert. Zuerst wandte er seine Aufmerksamkeit auf die anatomische Durchsuchung von Kinderleichen. Er fand dabei einen mit den Jahren steigenden Prozentsatz von tuberkulösen Veränderungen, zumal dann, wenn ihn die vor dem Tode angestellte Tuberkulinreaktion aufmerksam gemacht hatte. Die Untersuchungen sind deshalb besonders wichtig, weil er eine Statistik gibt über die Fälle, die nicht an Tuberkulose gestorben waren, bei denen sich vielmehr tuberkulöse Veränderungen nur als Nebenbefund gezeigt hatten. Eine solche Statistik sei hier wiedergegeben:

1. Jahr	2. Jahr	3. bis 4. Jahr	5. bis 6. Jahr	7. bis 10. Jahr	11. bis 14. Jahr
1,5%	9%	30%	44%	86%	77%

Aber die pathologisch-anatomische Untersuchung ist viel zu unzulänglich, um die Ausdehnung einer Tuberkuloseansteckung festzustellen. Der Satz, daß man nur dann von Tuberkuloseansteckung sprechen könne, wenn pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisbar wären, ist falsch. Schon ein Beispiel spricht dagegen: Wolff fand in einigen vollkommen normalen kindlichen Drüsen die granuläre Form (Muchsche Granula). Die Kinder boten nichts von anatomisch sichtbarer Tuberkulose; als er diese granulahaltigen Drüsen auf Tiere verimpfte, konnte er Tuberkulose erzeugen.

Man mußte also nach einem feineren Erkennungsmittel der tuberkulösen Ansteckung, als es die anatomische Kontrolle ist, suchen. Es lag nichts näher, als die Tuberkulinreaktion heranzuziehen. Die an den verschiedensten Stellen angestellten vergleichenden Untersuchungen lieferten denn auch ein anfangs erschreckendes Ergebnis. Es zeigte sich, daß etwa vom 10. Jahre an eine negative Tuberkulinprobe fast zu den Ausnahmen gehört. Ich lasse hier die Statistik Hamburgers aus Wien folgen.

Statistik Hamburgers und Montis aus Wien (Stich-Reaktion).



Alle anderen Untersucher kommen zu den grundsätzlich gleichen Ergebnissen, nämlich der Zunahme der Tuberkulinreaktion mit den Jahren. Allerdings fanden nicht alle, wenn auch die meisten, einen so hohen Prozentsatz wie den eben mitgeteilten. Doch liegt das nicht an Verschiedenheiten der Städte, sondern der Untersuchungsverfahren. Denn eine Tuberkulinreaktion ist empfindlicher als die andere. Die Hautprobe versagt in vielen Fällen, wo die Stichprobe noch Ergebnisse liefert. Will ich mir aber über den Umfang der Tuberkuloseansteckung ein Urteil verschaffen, so muß ich selbstverständlich die empfindlichste Tuberkulinprobe nehmen. So hätte auch Franz bei seinen Soldaten sicherlich einen viel höheren Prozentsatz gefunden, wenn er statt des groben Unterhautverfahrens das Stichverfahren gewählt hätte. Die feinsten Ausschläge gibt die Quaddelprobe.

Ähnliche Ergebnisse erzielt man auch mit anderen Immunkörperreaktionen. Ich erwähnte schon, daß ein großer Prozentsatz von Erwachsenen auf die immerhin grobe Agglutinationsprobe gegenüber Tuberkelbazillen antwortet. In meinem Institut wurde viel mit dem Komplementbindungsverfahren gearbeitet. Wie ebenfalls erwähnt, findet sich dabei ein Ausschlag nicht nur bei klinisch Tuberkulösen, sondern auch bei klinisch Tuberkulosefreien. Von 118 positiv Reagierenden waren beispielsweise nur 11 klinisch tuberkulös. Im Kindesalter kommen die wenigsten positiven Ausschläge vor; der Prozentsatz steigt auch hier mit den Jahren.

Es läuft also darauf hinaus, daß die Tuberkuloseansteckung ins Kindesalter zu verlegen ist. Ob sie auf dem Darm- oder Lungenwege zustande kommt, ist ziemlich belanglos im Vergleiche zur Wichtigkeit der neuen Erkenntnis, daß sie überhaupt in die Kindheit zu verlegen ist. —

Es fragt sich nun weiter, wie die Ansteckung zustande kommt.

Baumgarten vertritt die Ansicht, sie erfolge schon im Mutterleibe. Diese Ansteckungsart gehört aber zu den Ausnahmen.

Die Hauptansteckungsgefahr werden wir in der Umgebung zu suchen haben, abgesehen von den Ausnahmefällen, wo tuberkelbazillenhaltige Kuhmilch verantwortlich gemacht werden muß. Das Kind steckt sich an den von seinen Eltern zerstreuten oder in seinem Elternhause vorhandenen Tuberkelbazillen an.

In den besser gestellten Kreisen ist die Statistik einer Tuberkulinprobe vielleicht *etwas* günstiger. Aber grundsätzlich ändert das wenig an der gewonnenen Erkenntnis, *daß dort, wo Tuberkulose vorhanden ist, diese in den ersten Kindheitsjahren entsteht, und daß dort die meisten Menschen eine Tuberkuloseansteckung durchmachen.*

Tuberkuloseimmunität.

Ansteckung ist aber nicht gleich *Erkrankung*, denn sonst wäre der eben aufgestellte Satz ein Widersinn vor der Tatsache, daß ein zwar immer noch erheblicher, aber doch im Verhältnis zur Ansteckung geringer Teil der europäischen Menschheit an Tuberkulose stirbt. Was wird also aus diesen massenhaften Ansteckungen im Verlauf der späteren Lebensjahre?

1. Es kommt zu einer *fortschreitenden Tuberkulose*, die entweder schnell verläuft, oder unter beständigem oder zeitweiligem Kampf mit den Abwehrkräften des Körpers schleichend das Leben bedroht (s. nächster Abschnitt).

2. Die Tuberkulose wird *inaktiv*, das heißt: der Erreger bleibt zwar *lebendig und virulent* im Körper, aber er wird eingekreist, wird in Schach gehalten. Wodurch? Nun offenbar durch Abwehrmaßregeln des Körpers. Denn für andere, ungeschützte Lebewesen sind die eingekreisten Erreger genau so virulent wie vorher! Diese Abwehrmaßregeln bezeichnen wir aber als *Immunität*. Die inaktive Tuberkulose ist nichts anderes als eine Einkreisung der Erreger durch die Abwehrkräfte (Immunkräfte) des Körpers. Also ein anderer Ausgang als die fortschreitende aktive Tuberkulose, aber beide hervorgegangen aus dem *Wechselspiel*. Einmal unterliegen die Abwehrkräfte; das andere Mal triumphieren sie.

Die inaktive Tuberkulose ist aber kein *Ruhezustand*, sondern bleibt noch *Kräftespiel*. Drei Ausgänge sind möglich: Entweder der Zustand bleibt *dauernd*, indem die Abwehrkräfte dauernd die Oberhand behalten, ohne doch die Erreger ganz vernichten zu können (nicht genügende Lipasenbildung), oder die Abwehrkräfte siegen, und es kommt zur *Ausheilung*. Oder aus der inaktiven Tuberkulose wird wieder eine *aktive*, indem sich das Kräftespiel zuungunsten der Abwehr verschiebt, d. h. indem die Abwehrkräfte irgendwie geschwächt werden. Denn der Erreger für sich kann natürlich nicht plötzlich eine Virulenz-

steigerung erfahren! Lediglich der Immunitätszustand ist also für das ganze Spiel verantwortlich. Gäbe es keine Tuberkuloseimmunität, würde die ganze Menschheit an aktiver Tuberkulose zugrunde gehen!! Der Witz ist nur der, daß wir diese Immunität weniger an der immerhin kleinen Zahl der aktiven Tuberkulose, sondern an der demgegenüber enormen Zahl der inaktiven Tuberkulose zu studieren haben. So können wir denn auch Zell- und Blutkräfte im Körper einwandfrei als Ausdruck der Immunität nachweisen.

3. Die Ansteckung kann völlig ausheilen (Römer, Wolff-Eisner). Hier gibt es natürlich Übergänge zur dauernd inaktiven Tuberkulose, die klinisch-praktisch, aber nicht biologisch, einer Ausheilung gleichkommt.

Auch bei einer ausgeheilten Tuberkulose biologische Abwehrkräfte zu finden, wird uns nicht wundernehmen. Ist doch die Ausheilung die Tat eben dieser Kräfte. Hatten doch schon die Tuberkulinproben gezeigt, daß die Mehrzahl der Erwachsenen auf Tuberkulin antwortet, zum größten Teil aber ganz gesund ist. So kann also diese Probe ebenso wie alle anderen Immunitätsproben grundsätzlich niemals das Anzeichen einer augenblicklich bestehenden Erkrankung sein. Jede Immunitätsprobe zeigt vielmehr ihrem Wesen nach immer nur an, daß ein Erreger in den Körper eingedrungen ist und daß es dadurch zu Abwehrbewegungen gekommen ist. Bei einem langsam vordringenden Erreger ist naturgemäß der Zeitpunkt seines Eindringens aus den Immunitätsproben nur in der allerfrühesten Kindheit zu bestimmen, während bei den schnell verlaufenden Krankheiten immerhin gewisse Rückschlüsse auf die Zeit des Eindringens aus den Immunitätsproben gezogen werden können, wenngleich diese Rückschlüsse durchaus nicht zu dem Wesen der Probe gehören.

Erweitern wir diese Feststellungen durch andere Beobachtungen am Menschen, so finden wir folgendes: Wir, die wir alle einmal mehr oder weniger eine Tuberkuloseansteckung überstanden haben, verhalten uns ganz anders als Völkerschaften, deren Grenzen die Tuberkulose fremd ist. In der Türkei gibt es beispielsweise noch Orte, die wenig mit der Umwelt in Verbindung stehen, wo die Tuberkulose unbekannt ist. Deycke fand nun, daß aus solchen Orten eingezogene Soldaten in Stambul der Tuberkulose fast widerstandslos zum Opfer fielen. Wenn

andererseits in solche Gegenden Tuberkulose eingeschleppt wird, so wütet sie dort verheerend wie eine Seuche und macht auch ganz andere anatomische Veränderungen. Erst nach einer Durchseuchung der Gegend verliert die Krankheit ihren reißenden Charakter. Ähnliches beschrieben Römer für Argentinien und Wolff-Eisner für Afrika. Much forschte in derselben Richtung in Palästina, wo bis vor einigen Jahrzehnten die Tuberkulose so gut wie unbekannt war. Teils durch die jüdische Einwanderung, teils durch die zeitweilige Auswanderung der Eingeborenen nach Amerika hat das Land inzwischen mit der Tuberkulose Bekanntschaft gemacht, und nun tritt die Krankheit unter den Eingeborenen als schlimm wütende, in kurzer Zeit zum Tode führende Seuche auf, während sie bei den Juden wie hierzulande langsam verläuft, mit Ausnahme einer aus tuberkulosefreien Gegenden Arabiens eingewanderten Unterrasse.

Ziffernmäßig lassen sich diese Erkenntnisse ablesen aus folgenden Tafeln:

Tuberkulinimpfung an Eingeborenen in Palästina.

%	Es reagierten im Lebensjahre									
	1.	2.—3.	4.—6.	7.	8.—9.	10.	11.	12.–14.	15.–20.	20–40.
100										
95										
90										
85										
80										
75										
70										
65										
60										
55										
50										
45										
40										
35										
30										
25										
20										
15										
10										
5										
0										

Tuberkulinimpfung an europäischen Juden in Palästina.

%	Es reagierten im Lebensjahre						
	3.—6.	6.—7.	8—9.	11.—12.	13.—14.	15.—16.	17.—20. u. darüber
100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0							
	15 %	15 %	24 %	32 %	45 %	63 %	80 %

Gedeutet lauten diese Befunde so: Der einmal tuberkuloseangesteckte Europäer ist gefeit gegen die ihn umgebenden Tuberkuloseerreger; ein in der Kindheit nicht angesteckter Körper ist nicht gefeit und erliegt rettungslos. Tuberkuloseberührung setzt Immunität; Unberührtheit macht schutzlos.

Zu demselben Ergebnisse kommen Westenhöfer in Chile, Metschnikoff, Burnet und Tarassevitch bei den Kalmücken. Ähnliche Erfahrungen hat man auch in Bosnien und bei den Indianern gemacht und in Italien (Sanarelli).

Fernerhin ist bekannt, daß die menschenähnlichen Affen, die in ihren tierischen Eigenschaften dem Menschen ja sehr nahe stehen, wenn sie nach Europa gebracht werden, fast ausnahmslos einer Tuberkulose erliegen.

Man kann also aus diesen Feststellungen die Sätze ableiten:

Je geringer in einer Bevölkerung die Verbreitung der Tuberkulose ist, um so geringer die Immunität und um so größer die Sterblichkeitsziffer (im Verhältnis zur An-

steckungsziffer); je größer die Verbreitung, desto größer die Immunität und desto geringer die Sterblichkeitsziffer.

Auch klinisch hat man diese Schlußfolgerungen bestätigen können. Sehr eingehend ist von Ritter und Fehling nachgewiesen worden, daß 82,5% ihrer erwachsenen Phthisiker schon in der Kindheit tuberkulöse Erscheinungen aufwiesen, und daß sie die neuen Anschauungen über Tuberkuloseimmunität mit ihren klinischen Erfahrungen vollkommen gedeckt fanden.

Ferner sei noch auf Levandowski und Hübner verwiesen, die auf dem Gebiete der Hauttuberkulose die natürlich entstandene Tuberkuloseimmunität zur Erklärung merkwürdiger Formen von Hauttuberkulose, die sich bisher in das Schema der tuberkulösen Veränderungen nicht einreihen ließen, heranziehen.

Endlich sei noch bemerkt, daß viele Berufe, wie der ärztliche, besonders häufig mit Tuberkuloseerregern in Berührung kommen, ohne daß dadurch die Tuberkulosesterblichkeit in ihnen größer wäre als in anderen Berufen. Gewiß, in einer Anstalt oder Klinik läßt sich die Ansteckungsmöglichkeit für den Arzt auf ein Mindestmaß beschränken. Man muß aber einmal eine private oder poliklinische Sprechstunde mit offenen Augen ansehen. Trotz der größten Mahnungen zur Vorsicht husten die Kranken dem Arzt nur allzu häufig ins Gesicht, und wenn nicht das, verbreiten sie die Tröpfchen in der Atemluft. Nicht anders ist es am privaten Krankenbett. Wodurch ist der Arzt geschützt? Weil der Erwachsene weniger empfänglich ist? Das ist Unsinn angesichts der Erwachsenensterblichkeit in vorher tuberkulose*freien* Gegenden!! Nein, weil er über aktive Abwehrkräfte verfügt. Und wodurch das? Durch die Tuberkuloseansteckung, die er durchgemacht und überwunden hat. Diese Frage läßt sich nicht mit Haarspaltereien, sondern nur mit klarer Umschau beantworten.

Wenn wir nun auch wissen, daß das Überstehen einer Ansteckung eine hohe Immunität hervorzurufen vermag, so können wir uns doch kaum vorstellen, daß eine *einmalige* Tuberkuloseberührung in der Kindheit, von der nach kurzer Zeit nichts weiter nachweisbar ist als die durch sie gebildeten Abwehrkräfte, genüge, um den Menschen während seines *ganzen* Lebens *dauernd* gegen Tuberkulose zu schützen. Wenn trotzdem die Hauptzahl der Menschen dauernd gegen Tuberkulose gefeit ist, so hat das einen weiteren Grund. Wir müssen annehmen, daß die durch überstandene Kindheitsansteckung erworbene Immunität im Verlauf der Jahre *immer wieder von neuem ergänzt*

und verstärkt wird. Da der Mensch ständig mit Tuberkelbazillen in Berührung kommt, muß er diese erneuten Ansteckungen stets von neuem überwinden. Durch jede Abwehrbewegung wird die Immunität gleichzeitig verstärkt. Prüft man die Immunität des gesunden Menschen zu verschiedenen Zeiten, die Zellimmunität durch Quaddelprobe, die Blutimmunität durch Komplementbindung, so findet man folgendes: Die Zellimmunität als die Dauer- und Hauptimmunität bleibt in kurzen Zwischenräumen ziemlich unverändert. Manchmal aber schwillt plötzlich irgend ein Partialantikörper an oder ab, beispielsweise der gegen Fettsäurelipoid. Würde man mit Tuberkulin oder Erregeraufschwemmungen prüfen, müßte einem diese Bewegung in dem jeweiligen Immunitätszustande natürlich entgehen.

Dagegen wechselt das Bild der Blutimmunität ganz außerordentlich schnell.

Es gibt also auch beim Menschen eine Tuberkuloseimmunität, die von selbst entsteht durch überwundene oder in Schach gehaltene Kindheitsansteckung. Sie ist in den meisten Fällen sehr stark und ist sehr verbreitet. —

Auch der tuberkulöse Mensch verfügt über Immunstoffe, die sich in nichts von denen unterscheiden, die sich beim tuberkulosefreien immunisierten Menschen nachweisen lassen. Die Wirksamkeit dieser Stoffe richtet sich gegen eine erneute Ansteckung von außen, aber auch gegen die im Körper seßhafte Tuberkulose und verursacht den schleichenden Verlauf der Krankheit. Erst beim Erlöschen der Immunkräfte gewinnt die Seuche Raum: ein Zeichen des aufgegebenen Widerstandes ist der völlige Schwund der Abwehrkräfte, der längere oder kürzere Zeit dem Tode vorausgeht. Wenn also diese Kräfte in solchen Fällen auch die bestehende Tuberkulose nicht bezwingen, sondern nur aufhalten können, so genügen sie doch, um neue, von außen kommende Angriffe abzuweisen. Deshalb können wir auch von einer Immunität des tuberkulösen Menschen sprechen.

Anhangsweise seien hier die von Much in Jerusalem festgestellten Rassenunterschiede erwähnt. Araber, die eine Tuberkulose überwinden, tun dies wesentlich mit den Blutkräften. Im Gegensatze zu uns scheint die Zellimmunität bei ihnen einstweilen viel weniger ausgeprägt zu sein.

Anhang.

Immunität beim Tier.

Daß überhaupt eine Tuberkuloseimmunität möglich ist, dafür haben Behring und Calmette zuerst den einwandfreien Beweis durch ihre Rindertuberkuloseschutzimpfung gebracht. Sie zeigten, daß man mit lebenden Menschentuberkelbazillen oder abgeschwächten Rinderbazillen Rinder gegen Rindertuberkulose im großen Stile immunisieren kann.

Hierbei handelt es sich also um glatte Immunisierungen ohne wirkliche Ansteckungen. Uns liegt es aber in diesem Zusammenhang am Herzen, den Schutzwert einer überstandenen Ansteckung zu erfahren. Tierversuche sind nun allerdings für die Beurteilung der menschlichen Tuberkulosebiologie völlig entbehrlich. Ja, solche aus Meerschweinchen haben sogar eine große Verwirrung angerichtet. Das Meerschwein verhält sich diametral entgegengesetzt wie der Mensch (fast kaum Empfänglichkeit zur Spontanansteckung; äußerste Empfänglichkeit für künstliche Ansteckung, auch sonst). Wer sich, um Tuberkulosethesen zu beweisen, auf die kleinen Nager stützt oder gar vom Menschen zu ihnen flüchtet, beweist, daß er für die Erforschung der menschlichen Tuberkulose nicht die nötigen Voraussetzungen mitbringt. Er kann vielleicht mit diplomatischen aber nicht mit wissenschaftlichen Erfolgen, die auch in späteren Zeiten Dauer haben, rechnen.

Dennoch konnte man sogar am Meerschwein zeigen (Koch, Römer), daß eine Tuberkuloseansteckung vor einer Wiederansteckung schütze. Ein tuberkulöses Tier ist gegen eine erneute Tuberkuloseansteckung geschützt, das heißt nichts anderes, als: Trotzdem es tuberkulös ist, ist es doch tuberkuloseimmun gegen eine zweite, von außen kommende Ansteckung, und zwar ist diese Immunität sehr stark. Daran läßt sich nicht mehr rütteln. Die erste Ansteckung kann dabei weitergehen (Immunisierung des Stammes gegen den Körper) oder zum Stillstande kommen.

Römer erweiterte die Befunde noch für große Tiere, ohne fortschreitende Tuberkulose zu setzen. Deycke und Much konnten auch eine gewisse Immunisierung mit Aufschließungen nachweisen. Es steht fest, daß eine Immunisierung durch avirulente Impfstoffe bei einigen Tierarten wohl möglich ist, daß der Erfolg aber nur

von kurzer Dauer ist. Eine längere Immunität ist nur möglich bei voraufgegangener wirklicher Ansteckung. Der Grund hierfür sowie für das verschiedene Verhalten einzelner Tierarten liegt in erster Reihe an der jeweiligen Fähigkeit, Antilipoidfette (Lipasen) zu bilden.

Nun verläuft die Tuberkulose beim Menschen nicht nur ganz anders als beim Tier, sondern der Mensch ist auch in hervorragendem Maße befähigt zur Bildung spezifischer und unspezifischer Antilipoide (Lipasen). Wir werden also hier auch ganz andere biologische Verhältnisse zu erwarten haben. Nur werden wir uns von vornherein nicht wundern, wenn wir finden, daß auch für den Menschen eine voraufgegangene wirkliche Ansteckung den besten Schutz verleiht.

* *
*

Die ungenügenden Ergebnisse bei Meerschweinchen haben dennoch eine Bedeutung für die Tuberkuloseforschung. Denn sie zeigen, daß die wichtigsten Bestandteile des Tuberkelbazillus die Lipoidfettstoffe sind, und daß eine Tierart, die keine genügende Menge oder Art von Antilipoidfettstoffen aufzubringen vermag, überhaupt nicht gesetzmäßig zu immunisieren ist.

Wenn man weiß, daß es die Lipoidfette sind, die den Tuberkelbazillus so widerstandsfähig machen, daß er sogar jahrzehntelang in verkreideten Körperdrüsen als Einzelwesen lebendig bleibt, wenn man weiß, daß die Lipoidfette den kaum brechbaren Widerstand gegen alle künstlichen biologischen Aufschließungsversuche entgegensetzen, sie, die den Erregerleib festigen und feien, dann kann man verstehen, daß erstens die Tuberkulose die am meisten Opfer fordernde Krankheit ist, und daß zweitens alle Kräfte, die diesen Lipoidfettbestandteilen des Tuberkuloseerregers entgegenzutreten vermögen, die Hauptabwehrmaßregeln gegen die Tuberkulose bilden müssen. Sie zu leugnen, ist unmöglich oder unvernünftig; ihre Bedeutung nicht anzuerkennen, läßt an der Hauptsache vorbeisehen.

Tuberkuloseentstehung.

Nun erst können wir über Tuberkuloseentstehung das richtige Wort sprechen. Jede langsame Tuberkulose, ob Schwindsucht, Nieren- oder chirurgische Tuberkulose steht in engstem Zusammenhange mit der Immunität.

Die schnell verlaufende Tuberkulose entsteht dann, wenn überhaupt keine Abwehrkörper vorhanden sind, so die Miliartuberkulose. Nicht jede Ausschwemmung von Erregern ins Blut macht Miliartuberkulose, sondern diese folgt der Aussaat nur dann, wenn durch irgend eine Ursache vorher sämtliche Teilabwehrkräfte fehlen. Der Mangel an Abwehrkräften hat zweierlei Ursache: entweder waren sie überhaupt nicht gebildet (beim Kinde oder beim Erwachsenen aus undurchseuchter Gegend), oder sie verschwinden, nachdem sie vorher in nicht genügender Menge vorhanden waren.

Die langsam verlaufende Tuberkulose verdankt ihren Verlauf dem Wechselspiel zwischen der Immunität und dem Erreger. Schon daß die Krankheit langsam verläuft, ist ein Zeichen, daß Abwehrkräfte gebildet sind. Diese reichen aber offenbar in manchen Fällen nicht aus, entweder weil sie an Menge zu gering sind, oder weil der eine oder andere Partialantikörper fehlt, so daß durch ein neues Aufflackern die Krankheit im Körper an Boden gewinnt. Dies neue Aufflackern ist aber — wenigstens bei den ersten Malen — von zwei Erscheinungen begleitet: Erstens kommt es dadurch wieder zu einer Verstärkung der Immunität, und zweitens setzt die vorhandene Immunität, wenn sie auch beim Anprall nicht ganz lückenlos ist und auch die Lücken nicht schnell genug ausfüllen kann, dem Anprall doch so viel Widerstand entgegen, daß die Erreger nur langsam und unter ganz anderen Erscheinungen als in einem widerstandslosen Körper Raum gewinnen. Grundsätzlich ist hier die Lungentuberkulose von der Drüsen- und Knochentuberkulose nicht verschieden.

Ist somit die nicht völlig ausgeheilte Kindheitsansteckung fast jedesmal der Grund der langsamen Tuberkulose, so sind doch zwei verschiedene Entstehungsunterarten möglich: 1. Die Immunität ist niemals ganz genügend. 2. Die Immunität ist lange Zeit genügend, wird aber durchbrochen. Somit sind zwei Fragen zu beantworten:

1. Wie kommt es zur ungenügenden Immunität?

2. Wie kommt es zur Durchbrechung der Immunität?

Zu 1. Hier gibt vor allem die Erregermenge, die die erste Kindheitsansteckung hervorruft, den Ausschlag. Ist sie zu groß, oder erfolgt die Aufnahme dauernd, was dasselbe ist, so kann sie nicht mehr überwunden werden. Es kommt auch hier zu Abwehrbewegungen, je nach deren Stärke der Tod schon in der Kindheit oder erst in späterem Alter einsetzt.

Noch viel wichtiger ist aber die Konstitution des befallenen Körpers. Es ist einfache Tatsache, daß manche Körper von Jugend auf weniger abwehrkräftig sind, als andere, ohne daß wir dafür eine Ursache anzugeben wüßten. Diese Schwächlichkeit ist angeboren. Hier braucht es also gar keiner großer Erregermengen, sondern hier sind schon solche gefährlich, die ein gewöhnlicher Körper leicht überwindet. Die Konstitution kann aber auch in den ersten Lebensjahren geschwächt werden durch Krankheit oder mangelhafte Ernährung oder schlechte Lebensverhältnisse. Das alles gehört in das wichtigste aller Kapitel: Konstitution.

Zu 2. Durchbrochen werden kann die Immunität durch verschiedene Schwächungen. Da sind zuerst dazwischentretende Krankheiten. Wir wissen, daß während der Masern die Tuberkuloseschutzkörper abgeschwächt oder auch vorübergehend ganz aufgehoben werden können. In solchen Augenblicken können also die bis dahin in Schach gehaltenen Herde, die unter anderen Umständen völlig überwunden würden, wieder aufflammen. Ähnlich können andere zehrende Krankheiten wirken. So Keuchhusten, Influenza u. a. Gefährlich werden natürlich auch örtliche Erkrankungen der Lunge, aber scheinbar nur dann, wenn sie den alten Herd in ihren Bereich einbezogen haben.

In ähnlicher Weise wirken normale Körperzustände, sobald durch sie der Körper dauernd überanstrengt und damit geschwächt wird. Schlechte Ernährung kann dann die Schwächung noch begünstigen. Die gefährlichste Zeit sind die Entwicklungsjahre, auch die Schwangerschaft, wo an den Körper die stärksten Ansprüche gestellt werden.

Schwächende äußere Lebensbedingungen sind mangelhafte Ernährung und die geradezu elenden Wohnungsverhältnisse der Großstadt. Dann manche Berufe, beispielsweise Bergarbeiter, Steinklopfer u. a. Bei

anderem Berufe würde der Betreffende häufig genug die Kindheitsansteckung überwinden; so aber kommt es zu ständiger Schädigung und Schwächung der Immunität, wodurch zuletzt die vorher ganz harmlosen Herde zum verderblichen Aufflackern befähigt werden. Daß das Wohnungselend der Großstadt ähnlich diesen schädigenden Berufen wirkt, ist häufig genug betont und zahlenmäßig erwiesen.

Schwächend wirken auch Überanstrengungen von Körper und Geist. Nervenschwäche und Seelenerregungen sind längst nicht genug gewürdigt worden. Der Krieg hat ihren Einfluß deutlich gelehrt.

Schwierig zu beantworten ist die Frage, ob auch eine Verwundung zur Durchbrechung der Immunität führen kann. Zurückzuweisen ist sicherlich die Ansicht, daß an der betroffenen Stelle besonders günstige Bedingungen für das Wachstum der Tuberkelbazillen geschaffen würden. Schon eher möglich ist es, daß durch die Verletzung die allgemeine Widerstandskraft des Körpers und damit seine Immunität herabgesetzt wird. Dann wäre es allerdings gleichgültig, an welcher Stelle der Körper verletzt würde (Arthur Meyer). Was ich persönlich bisher von Tuberkulose im Anschluß an Verletzung sah, betraf stets solche Verletzungen, wo ein untätiger und in Schach gehaltener Herd mitbetroffen wurde, von dem aus dann, nachdem er durch die Verletzung zur Tätigkeit Raum erhielt, die Tuberkulose sich ausbreitete. Das ließ sich teils durch Leichenschau, teils durch Röntgenaufnahmen erweisen.

Nun gibt es aber noch Fälle, wo der Körper die erste Ansteckung überwunden hat, wo aber die Immunität so weit herabgesetzt ist, daß eine Ansteckung von außen Platz greifen kann. Einwandfrei nachweisen läßt sich die Ansteckung von außen nur bei Verletzungstuberkulose, wenn also beispielsweise ein Schlächter sich beim Schlachten tuberkulösen Viehes oder ein Forscher sich mit tuberkelbazillenhaltigem Material verletzt. Wir sehen dann meistens, daß die Tuberkulose örtlich bleibt, wenn sie nicht gar ausheilt, gleichgültig, ob die Bazillen vom Rinde oder vom Menschen kommen. Aus solchen Fällen, wo Erwachsene sich mit Rindertuberkelbazillen verletzen und wo die Ansteckung recht ungefährlich verlief, hat dann eine ins Dogma verrannte Orthodoxie die weitesten Schlüsse gezogen, um die verhältnismäßige Unschädlichkeit des Rinderbazillus für den Menschen zu beweisen. Diese Schlüsse sind falsch. Man sagt:

„Die Ansteckung mit Rinderbazillen ist für den Erwachsenen meistens ungefährlich, und nur für das Rind ist sie gefahrvoll.“ Ganz recht, eben deswegen, weil, wie wir sahen, der Erwachsene in den meisten Fällen immunisiert ist, aber nicht deswegen, weil er an sich weniger empfänglich wäre. Der Rinderbazillus verhält sich in diesem Falle genau so wie der Menschenbazillus, durch den eine Ansteckung des Erwachsenen ebenfalls sehr selten ist. Während des Krieges war die erneute Ansteckung von außen offenbar häufiger geworden. Der Grund lag in der schlechten Ernährung und den anderen Schwächungen der Kriegszeit, die den alten Schutz aufbrauchten und die Konstitution schwächten, aber auch in der Möglichkeit massiger Ansteckung (schlechte Lazarette u. a.).

Mit diesen Erkenntnissen haben wir zugleich die Möglichkeit gewonnen, den Kampf gegen die Tuberkulose dort einzusetzen, wo er am meisten Erfolg verspricht. Wir werden also vor allem unser Augenmerk auf die Kindheit richten.

Anhang 1: Woher rührt es, daß sich der aus tuberkulosefreien Gegenden stammende Erwachsene nicht ebensogut selbst immunisiert wie das Kind aus tuberkulösen Gegenden? Maragliano schreibt dem Übergang mütterlicher Immunkräfte auf das Kind eine große Bedeutung zu. Die Verrichtung der Milchdrüse und ihren Wert haben wir beim Antitoxinübergang von Mutter auf Kind ja kennen gelernt. So könnten also die durch die Milch aufgenommenen Immunkräfte, mögen sie auch nur gering sein, doch die weitere Selbstimmunisierung einleiten (?). Oder aber der aus tuberkulosefreier Gegend stammende Erwachsene nimmt im Gegensatz zu dem unbeweglichen und beschützten Kinde gleich eine solche Menge von Bazillen in sich auf, daß es fast immer zu einer massigen Ansteckung kommt, der auch andernfalls ein Kind nicht gewachsen wäre, und wie solche beim Kinde nur durch besonders ungünstige häusliche Verhältnisse vorkommt.

Anhang 2: Nach dem Vorherigen wird sich kein Einsichtiger wundern, daß im strömenden Blute recht häufig Tuberkelbazillen gefunden werden, ohne daß darauf eine Miliartuberkulose folgt, daß ferner die Erreger nicht nur bei Tuberkulösen, sondern auch bei klinisch Gesunden anzutreffen sind, und daß die solcherart gefundenen Bazillen meistens tot und nur selten lebendig sind.

Tuberkuloseheilung.

Einleitung.

Wenn die Entstehung der Tuberkulose aufs engste mit der Immunität zusammenhängt, so konnte erwartet werden, daß auch ihre Heilung durchaus von der Immunität abhängen müsse. Die Forschung zeigte, daß diese Schlußfolgerung richtig ist, allerdings gelang ihr dieser Nachweis nicht auf einem geraden Wege. Der gerade Weg konnte vielmehr erst gebahnt werden, nachdem viel Seiten- und Irrwege eingeschlagen waren und deren Vergeblichkeit oder Unzulänglichkeit überschaut werden konnte. Jetzt kann man alle Heilbestrebungen mühelos auf einen gemeinsamen Nenner bringen, der lautet: Jede Tuberkulose kann nur mit den Immunkräften geheilt werden, oder anders ausgedrückt: alle Heilverfahren bei Tuberkulose zielen — bewußt oder unbewußt — auf eine Verbesserung der Immunkräfte. Es ist gleichgültig, ob diese Verfahren abgestimmt (spezifisch) sind in dem Sinne, daß das Heilmittel unmittelbar auf die Abwehrkräfte einwirkt, mit denen es aufs engste verwandt ist, oder ob es sich um unabgestimmte (unspezifische) Maßnahmen handelt in dem Sinne, daß das Heilmittel nur mittelbar auf die Abwehrkräfte einwirkt, mit denen es chemisch-physikalisch an sich nicht zusammenhängt. Chemische, physikalische, diätetische, chirurgische Maßnahmen, alle folgen, richtig angewandt, nur dem einen Ziele, die Immunität zu verbessern, und so der Krankheit zu Leibe zu gehen (Much).

Diese ungeheure Vereinfachung in der Übersicht und in der Anwendung ist eine Errungenschaft der letzten Jahre und wäre ohne die Immunitätsanalyse unmöglich gewesen.

I. Abgestimmte (spezifische) Mittel.

1. Serum.

Alle Versuche, mit vorgebildeten Blutkräften die Tuberkulose zu beeinflussen, sind gescheitert, soviel auch darüber geschrieben ist. Es hat deshalb gar keinen Zweck, alle die in den Handel gekommenen Sera, ihre Herstellung und Anwendung aufzuführen. Das ist wohl für ein Bibliothekswerk gut, wo jede Arbeit, mag sie noch so fruchtlos gewesen sein, verzeichnet wird. Es gibt auch genug derartige Zusammenstellungen mit ausführlicher Literaturangabe (siehe auch Much, Immunität, Handbuch der Tuberkulose). In den wissenschaftlichen Abhandlungen sollten

nicht alle mißlungenen Versuche weiter mitgeschleppt werden in der Hoffnung, daß nach vielem Drehen und Wenden doch noch einmal etwas mit ihnen aufzustellen sei. Sonst wachsen sie zu einer Bürde an, die selbst den Kräftigsten am Vorwärtsgehen hindert und den Schwächeren gar völlig zu Boden drückt, d. h. in gänzlicher Unfruchtbarkeit verkümmern läßt. Ein kräftiges Abschütteln der Bürde ist die einzige Gewähr, gut voran zu kommen, wie ja überhaupt die Fähigkeit des Verlernens die Schrittmacherin wirklicher Entdeckungen ist. Deshalb sollte man diese Fähigkeit pflegen, anstatt sie zu unterdrücken. „Was man nicht nützt, ist eine schwere Last.“

Es ist selbstverständlich, daß Sera bisher nicht endgültig zum Ziele führen konnten, ja, daß eine abgestimmte Serumtherapie wahrscheinlich immer aussichtslos bleiben wird. Anfänglich nahm man wohl an, um sich das Versagen der vielen Versuche zu erklären, die Abwehrstoffe befänden sich in dem Serum in zu geringer Menge, ein Grund, der sich hören läßt, der aber nicht bis zum Kern der Sache dringt. Ferner: Nur wenn alle Partialantikörper in ihm vorhanden sind, ist ein Serum als Immunserum zu bezeichnen. Das ist aber keines der Handelssera.

Hat man aber wirklich ein Serum, das mit aufgeschlossenen Tuberkelbazillen gewonnen wurde und das tatsächlich alle Partialantikörper enthält, so wird man für die Tuberkulosebekämpfung dennoch nicht allzuviel weiter kommen, jedenfalls ein allgemein wirkendes Mittel für die Fälle, die einer Behandlung überhaupt noch zugänglich sind, niemals in der Hand haben. Denn die Blutstoffe sind ja durchaus nicht die wichtigsten Waffen.

Will man also auf die Anwendung eines Serums nicht verzichten, so wird man es immer nur gemeinschaftlich mit einer Vakzine anzuwenden haben. Denn allein durch ein Serum läßt sich die Zellimmunität nicht beeinflussen, schon gar nicht auf längere Zeit hinaus. Manche Forscher haben auch teils unbewußt, teils folgerichtig daran gedacht, nicht nur Immunserum, sondern auch Immunzellen in Gestalt von Organauszügen dem Kranken zuzuführen (Schröder, Kaufmann und Kögel, Much und Leschke). Von Erfolgen war aber keine Rede, was daran liegen mag, daß entweder mit solchen Organauszügen die Zellimmunität gar nicht übertragen wird, oder daß die Abwehrstoffe in den Zellen

nicht genügend angehäuft sind, um auch andere Lebewesen zu schützen. —

Anhangsweise sei hier Spenglers I. K. erwähnt. Spengler ging davon aus, daß die Tuberkuloseimmunität nicht an die flüssigen Blutbestandteile, sondern an die roten Blutzellen gebunden sei. Prüft man das Blut hochimmunisierter Menschen (Much und Leschke), das, mit Tuberkelbazillen zusammengebracht, selbst Meerschweinchen vor einer tödlichen Tuberkuloseansteckung zu schützen vermochte, also sehr viel Immunkörper enthielt, und zerlegte man nun das Blut in die roten gewaschenen Blutkörperchen und in das auch die weißen Blutzellen enthaltende Plasma, so zeigten sich die roten Blutzellen völlig wirkungslos, während das Plasma genau so schützt wie das Gesamtblut. Die Immunkräfte des Blutes sind also lediglich an das Plasma gebunden; die roten Blutzellen haben nicht das geringste mit der Immunität zu tun.

Weiterhin werden die Immunkörper nicht etwa in starken Mengenverhältnissen angewandt! Verdünnungen über 1:10000 werden mit Vorliebe benutzt. Hier sind also offenbar die Grundsätze der aktiven Immunisierung mit denen der passiven ganz durcheinander geworfen.

Endlich wird die Abmessung des Mittels abhängig gemacht von ausflockenden Stoffen, die in den roten Blutzellen vorhanden sein sollen. Untersuchungen von Kümmell zeigen, daß Erythrozyten von Tuberkulösen nicht Antikörper, sondern Antigene enthalten. Derart ließe sich also das Mittel, aber ganz anders herum, doch noch erklären.

Einige Sera seien hier kurz analysiert.

Da ist das von Maragliano.

Maragliano meinte, die Tuberkelbazillen wirken während ihres Lebens hauptsächlich durch Toxine, und nach ihrem Tode durch Endotoxine. Gegen beide Stoffe versucht er Immunkörper zu erzeugen. Das Gift sieht er in dem Toxalbumin, das von Bazillen beim Wachstum in die Bouillonkulturen abgesondert wird, und das er durch mehrmalige Filtration gewinnt; das Endotoxin gewinnt er durch Auslaugung aus dem Filterrückstand. Wären die wirksamen Bestandteile so leicht zu erhalten, oder wenn diese wässerigen Auszüge alle wirksamen Bestandteile enthielten, wären wir in der Tuberkuloseforschung schon längst viel weiter gekommen. Alle die wichtigen Stoffe (Partialantigene), die in dem Filterrückstande bleiben, werden von Maragliano einfach beiseite gelassen.

Die Behandlung gestaltet sich demnach folgendermaßen: Zuerst wird etwa 20 Tage immer nur reines Serum eingespritzt; dann folgt eine Zeit,

wo das Serum zugleich mit einem Bazillenauszuge in steigenden Mengen verabreicht wird. Endlich wird in dem dritten Zeitabschnitte das Serum ganz weggelassen und nur noch der Bazillenauszug verwandt.

Daß Maragliano die reine Serumtherapie verlassen hat und sie mit einer Vakzinetherapie verbindet, spricht für die Richtigkeit des Gesagten. Nur daß diese Vakzinetherapie wiederum unzulänglich ist, weil nur ein ganz geringer Teil der Partialantigene dabei berücksichtigt wird. —

Die größte Literatur liegt über das Marmoreksche Serum vor. Marmorek ging von der Voraussetzung aus, daß lediglich durch das Gift die Krankheit entstünde. Im Tuberkulin glaubt er, ist dieser krankmachende Giftstoff nicht zu suchen. In dem Tuberkulin sieht er nur einen vorbereitenden Stoff, der die im Körper vorhandenen Tuberkelbazillen zu der Absonderung des eigentlichen Giftes anreizt. Nach ihm wird auch die Tuberkulinreaktion gar nicht durch das Tuberkulin selbst hervorgerufen, sondern durch das Gift, das die Tuberkelbazillen nach der Tuberkulineinverleibung absondern. Diese Ansicht ist natürlich ganz irrig und wird durch die von mir zuerst gefundene Tatsache, daß auch ein tuberkuloseimmuner, niemals mit lebenden Tuberkelbazillen zusammengekommener Körper auf Tuberkulin reagieren kann, ad absurdum geführt. Marmoreks Bestreben war es, sein gemutmaßtes Tuberkulosegift außerhalb des Tierkörpers zu gewinnen, und zwar durch ein sogenanntes leukotoxisches Serum. Dieses Serum gewann er dadurch, daß er Kälber mit großen Mengen von Meerschweinchenleukozyten vorbehandelte. Er stellte sich dann einen Nährboden dar, der dieses leukotoxische Serum und einen Auszug von Lebergewebe enthält. Dadurch will er außerhalb des Körpers die Verhältnisse im Körper, die bei der Toxinabsonderung eine Rolle spielen, nach Möglichkeit nachahmen. Auf dem Nährboden werden die Tuberkelbazillen, und zwar möglichst junge, die noch nicht sehr säurefest sind, gezüchtet. Mit den filtrierten Kulturen werden dann Pferde vorbehandelt. Das Serum wird als Klysma verabreicht (täglich 20 ccm).

Die Literatur überzeugt nicht. Auf der einen Seite völlige Erfolglosigkeit, auf der anderen günstige Wirkungen, und in sehr vielen Fällen das Zugeständnis einer günstigen Beeinflussung, aber zugleich der Hinweis, daß es über eine Besserung kaum hinauskommt.

Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß das Serum in einigen Fällen Heilung herbeizuführen vermag. Es werden das eben jene Fälle sein, wo die übrigen Partialantikörper schon von selbst vorhanden sind oder mit Unterstützung des Serums von selbst gebildet werden, wo aber der Partialantikörper fehlt, der in dem Marmorekschen Serum enthalten ist. Es ist also ein einseitiges Serum, und so kann von einem allgemein durchschlagenden Erfolge selbstverständlich keine Rede sein. —

Nicht anders steht es mit dem Ruppelschen Serum (Höchst), das durch Behandlung mit Kulturen und Kulturfiltraten gewonnen wird. Der Nachweis, daß es mit Tuberkulin und Tuberkelbazillen alle Antikörperreaktionen gibt, sagt gar nichts. Das tut ein Typhusserum mit Typhusbazillen auch und hilft doch nicht. Und wenn wirklich selbst alle Partialantikörper in ihm vorhanden wären, dann wäre seine Güte dadurch auch noch nicht erwiesen, da wir wissen, daß die Tuberkuloseimmunität haupt-

sächlich zellulärer Natur ist. Die Begründung, mit der Ruppel die Wirksamkeit seines Serums nachweisen will, ist wissenschaftlich schwächlich und zeugt von völliger Unkenntnis der Hauptseiten des Tuberkuloseproblems.

Auch die Übertragung von Tuberkuloseantikörpern von Mensch zu Mensch ist versucht. Mehr tastend ist der Versuch, mit sogenanntem Normalmenschenserum auf den tuberkulösen Körper zu wirken (Lichtenstein). Man fand dabei in einigen Fällen deutliche Besserung, was ja sehr wohl möglich ist. Nur daß die Voraussetzung, es handle sich um normales Menschenserum, nicht zutrifft. Tuberkuloseimmunkörperfreies Serum gibt es ja nur bei Kindern. Das Serum des normalen Erwachsenen ist natürlich ein Tuberkuloseimmunserum. —

Auch mit Exsudaten hat man Heilversuche gemacht und hat sogar das eigene Exsudat dem Träger desselben eingespritzt, von der Voraussetzung ausgehend, daß es nicht im Pleuraraume aufgesogen werde. Dieses Vorgehen ist durchaus nicht von der Hand zu weisen; denn auch die Exsudate enthalten manchmal eine große Menge von Antikörpern. Nur tappt man natürlich vollkommen im Dunkeln, wenn man wahllos jedes beliebige Exsudat benutzt. Man muß sich vorher von seinem Antikörpergehalt überzeugen, denn es gibt auch solche, die gar keinen besitzen. Ferner hat man tuberkulöse Lymphdrüsen mit Erfolg verwendet. Aber sicher nicht als Überträger von Zellimmunität, sondern als abgestimmtes Reizmittel, das viel Tuberkelbazillenstoffe enthält.

Eine alte Behringsche Idee, die der Immunmilch, nahm Strubell auf. Er berücksichtigt besonders die Antilipoide.

II. Reiztherapie.

a) Tuberkulin.

Der älteste und am meisten genannte Impfstoff ist das Tuberkulin. Der Wellenhöhe seiner Überschätzung folgte nach Naturgesetzen das Wellental der Unterschätzung. Ein Ausgleich in kritischer Bewertung ist in den letzten Jahren angestrebt, wenn er auch nicht allgemein anerkannt ist.

Schon aus dem Streit und der Parteinahme erhellt, daß das Tuberkulin kein Heilmittel schlechthin sein kann. Warum nicht?

1. Vor allem nicht wegen der chemischen Zusammensetzung. Denn alle gebräuchlichen Tuberkuline sind keine reinen Präparate, sondern enthalten die verschiedensten Partialantigene, wenn auch zum Teil nur in geringer Stärke. Außer den wasserunlöslichen Partialantigenen (Eiweiß, Fettsäure, Lipoid, Neutralfett) enthalten sie noch ein besonderes Gift und einen Riechstoff. Im Alttuberkulin treten zu diesen rein abgestimmten Bestandteilen noch die unabgestimmten Stoffe der Glyzerinbouillon, auf der die Tuberkelbazillen gezüchtet werden.

Alle diese einzelnen Teilstoffe, auch die Riechstoffe, sind beim Menschen stark reizfähig, unterscheiden sich aber wesentlich voneinander in der Art ihrer Reaktivität. S. S. 272 f. Die Reaktion gegen das Reintuberkulin beruht auf Giftüberempfindlichkeit (schädlich); die gegen die Rückstandspartigene auf Immunkörperüberempfindlichkeit (nützlich). Wenn man nun mit dem reinen Tuberkulin arbeitet, so findet man, daß es sowohl im Tierversuch wie beim Menschen oft ungünstig wirkt, indem es die Immunität durchkreuzt, abschwächt oder untergräbt. Diese Durchkreuzung liegt ja sozusagen gerade im Lebensinteresse des Erregers. S. S. 120. Der grundsätzliche Unterschied zwischen den wasserlöslichen und wasserunlöslichen Partialantigenen offenbart sich auch darin, daß durch Behandlung mit dem wasserlöslichen Partialantigen (reinem Tuberkulin) die Überempfindlichkeit herabgesetzt wird, während sie durch Behandlung mit den drei wasserunlöslichen Partialantigenen gesteigert wird.

2. Die Arbeit mit einem Mischmasch verschiedener Stoffe ist unmathematisch. Wollten wir die Wirkungen des Tuberkulins durch Tuberkulinreaktionen kontrollieren, so kämen wir dadurch auf denselben Irrweg, wie wenn wir die Tuberkuloseimmunität mit abgetöteten Tuberkelbazillen feststellen wollten. Im einen Falle kann es sich um eine Gift-Gegengift-, im andern um eine Tb.-Eiweiß-Gegeneiweißreaktion handeln usw. Mit dem Handelstuberkulin erfahre ich also nichts über den feineren Zustand der Immunität.

Mit keinem der Handelstuberkuline kann man übrigens normale Tiere so vorbehandeln, daß sie gegen Tuberkulose geschützt sind.

Die Unsicherheit in der Erkenntnis der Tuberkulinwirkung prägt sich auch in der Unsicherheit der Anwendungsweise des Mittels aus. Es stehen sich da zwei grundsätzlich verschiedene Verfahren gegenüber. Das eine beginnt mit kleinen Mengen und steigt sehr langsam an. Dieses Vorgehen bezweckt, den Körper unempfindlich zu machen, so daß er nach der Behandlung nicht mehr auf Tuberkulinmengen reagiert, auf die er vorher mit einer starken Reaktion geantwortet hatte. Dies Verfahren nannte man die immunisierende Methode, ein Ausdruck, der richtig wäre, wenn die Unempfindlichkeit durch eine Immunisierung gegen das Gift hervorgerufen würde. Nach dem, was ich vorher erwähnte, hängt die Entstehung der Un-

empfindlichkeit sicherlich nur mit dem Giftstoff, nicht aber mit den anderen Partialantigenen zusammen.

Demgegenüber steht die sogenannte anaphylaktisierende Methode. Diese berücksichtigt (allerdings unbewußt) nicht den in den Tuberkulinen enthaltenen Giftstoff, sondern die übrigen Partialantigene und geht von der Voraussetzung aus, daß die Tuberkulinreaktion lediglich eine Immunkörperreaktion sei. Bei dieser Annahme wäre es allerdings grundfalsch, durch Tuberkulineinspritzungen danach zu streben, die Reaktivität, oder was alsdann dasselbe besagen will, die Immunität des Körpers aufzuheben. Man schlug deshalb vor, bei der Tuberkulinbehandlung den Überempfindlichkeitszustand des Körpers nicht aufzuheben, und suchte das durch Verabreichung möglichst kleiner Gaben zu erreichen, ohne daß diese Gaben wesentlich gesteigert werden.

Man bezeichnet das Ziel der Behandlung auch als Allergie und Anergie.

Der Streit über beide Begriffe ist jetzt recht im Gange. Es ist deshalb schwer im Augenblick, ohne rein zu referieren, einen überblickenden Standort im Getümmel zu gewinnen. Will man das versuchen, so ist dreierlei Einsicht notwendig: 1. Eine solche Frage wird auf Kongressen nicht geklärt, sondern noch verwirrter. 2. Die Frage darf nun und nimmer allein mit dem Tuberkulin entschieden werden. 3. Tierversuche sind völlig wertlos.

Allergie ist der Zustand erhöhter Reizfähigkeit. Daß er bei aktiver Tuberkulose vorkommen muß, ist selbstverständlich. Neigt sich der Kampf zuungunsten des Körpers, so verschwindet die Allergie. Die Zellen erlahmen. Anergie setzt ein: Erschöpfungsanergie. Allergie bedeutet hier also Kampf; Erschöpfungsanergie verlorene Schlacht.

Soll sich aus aktiver Tuberkulose die inaktive entwickeln, so muß der Kampf offenbar weitergeführt werden. Auch wenn die Tuberkulose inaktiv geworden ist, braucht der Körper Allergie.

Das Bild kann sich aber verschieben, je mehr die inaktive Tuberkulose in Heilung übergeht. Wenn Kampf und Belagerung vorbei sind, braucht der Körper nicht mehr ein Aufgebot von Streitkräften. Die Zellen können entweder wieder normal reagieren oder sie sind nun gegen die schädlichen Reize gefestigt. Das wäre auch Anergie: Festigungsanergie.

Nun entwickelt sich die Frage: Welcher Zustand ist für die Besserung und Heilung der Tuberkulose der erstrebenswertere? Welcher Weg der beste? Und da teilen sich scharf die Lager.

Fast unentwirrbar wird die Lage dadurch, daß von manchen Seiten eine Tuberkulose h e i l u n g überhaupt geleugnet wird, und das nicht nur von Meerschweinchenspezialisten, sondern auch von Klinikern vom Ansehen Hamburgers. Doch müssen wir die Frage nach der Ausheilung beim Menschen wohl unbedingt gleich Kraemer, Hauser, Naegeli mit Ja beantworten.

Das eine Lager (Sahli) legt allen Wert auf die Allergie. Soll Heilung eintreten, so muß die Allergie erhalten bleiben oder gesteigert werden.

Das andere Lager, dessen eifrigster Vorkämpfer zur Zeit Kraemer ist, sagt das Gegenteil: die Anergie (die Festigungsanergie) ist das einzig Erstrebenswerte.

Eine Mittelstellung nimmt Hayek ein: Solange noch starker Kampf ist, kann nur Allergie, bei Beruhigung nur Anergie nützen.

Die Partigenlehre endlich versucht eine Prüfung und Lösung der Frage von überblickender Warte.

Ich gebe im folgenden nur einige Richtlinien. Bevor zu diesen nicht bejahend oder verneinend (und zwar durch M e n s c h e n - v e r s u c h e !) Stellung genommen ist, ist keine Klärung möglich.

1. Es kommt darauf an, womit Allergie und Anergie geprüft wird. J e n a c h d e m v e r w e n d e t e n M i t t e l s i n d e s z w e i g a n z v e r s c h i e d e n e B e g r i f f e.

Das in der Quaddelprobe hochwirksamste Präparat aus Tuberkelbazillen ist Mtb.-R. (Deycke und Much). Es enthält alle Tuberkelbazillenbestandteile außer dem Reintuberkulin. Die Reaktionen sind also u n t e r a l l e n U m s t ä n d e n beweisend f ü r A l l e r g i e gegen die Tuberkelbazillen. Und doch gehen sie nicht Hand in Hand mit den Tuberkulinreaktionen. Bei erloschener Tuberkulinreaktivität kann sehr wohl noch starke Mtb.-R.-Reaktivität vorhanden sein! Das sagt eigentlich alles. T u b e r - k u l i n a l l e r g i e u n d T u b e r k u l i n a n e r g i e s i n d e b e n n u r e i n e T e i l e r s c h e i n u n g. S i e s i n d n i c h t g l e i c h T u b e r k u l o s e a l l e r g i e u n d - a n e r g i e. Hier wird wiederum einmal ein T e i l für das Ganze genommen.

Nur ein Impfstoff, der a l l e r e a k t i v e n T e i l e des Tuberkelbazillus (Partialantigene) enthält, läßt eine Lösung der Frage zu.

Es ist, schematisch gesagt, sowohl Mtb.-R., wie Reintuberkulin notwendig. Nun ist aber Mtb.-R. + Reintuberkulin gleich den Gesamtbestandteilen des Tuberkelbazillus. Wäre es nicht einfacher, eine Aufschwemmung von Tuberkelbazillen zu nehmen? Unter allen Umständen richtiger als Alttuberkulin. Nun ist aber Mtb.-R. viel wirksamer als eine Bazillenaufschwemmung, weil die Teilstoffe aufgeschlossen sind. Und das wirksamste Präparat ist für eine wissenschaftliche Prüfung natürlich das geeignetste. Man muß also das Tuberkulin in seiner Reaktivität vergleichen entweder mit Bazillenaufschwemmung oder Mtb.-R. Dann findet man in vielen Fällen von Tuberkulinanergie noch Tuberkuloseallergie gegen die lebenswichtigsten Bestandteile des Tuberkelbazillus!

2. Ebenso wie Tuberkulinanergie und -allergie nur eine Teilerscheinung der Tuberkulosereaktivität sind, ebenso ist Tuberkulinreaktivität nur eine Teilerscheinung der Tuberkuloseimmunität.

Ja, zur Prüfung der Immunität ist Tuberkulin sogar der ungeeignetste Teilstoff. Erstens ist Tuberkulin keineswegs die einzige Angriffswaffe der Tuberkelbazillen. Zweitens kann man schwerste Tuberkulose durch Tuberkulin anergisch gegen Tuberkulin machen, ohne daß die geringste Heilung eintritt. Drittens müßte man mit Tuberkulin allein immunisieren können, und viertens müßte man mit Tuberkulin allein Tuberkulose machen können, wenn Tuberkulinreaktivität gleich Tuberkuloseimmunität sein sollte. Beides kann man aber nur mit dem Gesamterreger. Endlich aber kann man gerade die eingreifendsten „Tuberkulinreaktionen" genau so gut durch ganz unspezifische Stoffe hervorrufen! Das ist also ganz gewiß keine Immunität.

Daß im Handelstuberkulin neben dem eigentlichen Tuberkulin auch etwas von den anderen Bazillenbestandteilen vorhanden ist, ändert nichts an der grundsätzlichen Richtigkeit des Gesagten. Der Tuberkulinanteil ist darin das Vorherrschende.

3. Daß das Reintuberkulin sich biologisch anders verhält als die anderen Bestandteile, steht fest. Die Partigenlehre hat deshalb versucht, die Reaktivität gegen Reintuberkulin als etwas Ungünstiges, die gegen die Tb.-R.-Bestandteile als etwas Günstiges zu erklären. Diesen Feststellungen kann man nicht mit theoretischen Erwägungen, sondern nur wieder mit Feststellungen beikommen. Bestätigen sie sich, dann ist die Brücke zwischen Allergisten und Anergisten geschlagen. Die Anergisten haben

recht, insofern sie das Reintuberkulin meinen; die Allergisten, insofern sie die anderen Partialantigene (vereint im Mtb.-R.) meinen.

4. Endlich kommt noch etwas hinzu, was eine weitere Brücke schlägt. Die Allgemein- und Herdreaktion sind etwas anderes als die Hautreaktionen. Die beiden ersten sind abhängig von tuberkulösen Zellen (Herd); die Hautreaktionen von tuberkuloseunberührten Immunzellen. Die beiden ersten können ebenso durch ganz unspezifische Stoffe ausgelöst werden. Sie sind also sicher keine spezifischen Antikörperreaktionen! Es ist also kein Wunder, wenn Allgemein- und Herdreaktionen wohl noch bei inaktiver, aber nicht mehr bei geheilter Tuberkulose auslösbar sind. Denn da gibt es ja keine tuberkulösen Herde mehr! Demnach muß es sehr wohl das Ziel sein, die allgemeine und Herdreaktivität zum Verschwinden zu bringen. Für die Herdreaktion sagt es ja der gemeine Menschenverstand!! Wo kein Herd mehr, auch keine Reaktion mehr. Was braucht es da der geschraubten Gänge über kolossale Wortbrücken?

In einen Topf damit werfen muß man aber nicht die Hautreaktivität als Ausdruck reiner Immunzellen. Hier kann man den Anergisten nur soviel recht geben, daß die Tuberkulinreaktivität ebenfalls verschwinden möge. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß die Partigenlehre über das Reintuberkulin anerkannt wird. Die Allergisten aber haben recht, wenn sie die Reaktivität gegen die anderen Tuberkelbazillenbestandteile erhalten wissen wollen.

Und in der Tat wird man finden, daß eine geheilte Tuberkulose, die keine Allgemein- und Herdreaktion mehr gibt, weder gegen Tuberkulin noch gegen Bazillen oder Reintuberkulin, die auch keine Hautreaktion mehr gegen Tuberkulin gibt, sehr wohl eine Hautreaktion gegen die Bestandteile des Rückstandes (R) oder gegen die ganzen Bazillen zeigen kann.

Inaktive Tuberkulose, selbst wenn sie klinisch dasselbe wie Heilung bedeutet, wird auch auf Tuberkulin weiter reagieren können, ohne daß der Träger irgendwie gefährdet zu sein braucht.

Das aufgeregte Hin und Her der Meinungen, sowie das Dickicht der Erwägungen, Erläuterungen und Erklärungen zeigen jedenfalls, daß ein Heilmittel mit einwegiger Programmstellung

nicht vorliegt, von einem Allheilmittel also auch füglich nicht geredet werden kann.

Die beste Anwendung ist entschieden die in die Haut. Die Haut steht ja mit der Immunität in engstem Zusammenhange. Sie ist sicher eine, wenn nicht die Bildungsstätte. Tatsächlich haben denn auch die Verfahren, die mit der Haut rechnen, die besten Erfolge. Petruschky reibt das Tuberkulin ein, Ponndorf geht blutiger vor. Ponndorfs Weg ist gangbar, nur seine Vorstellungen sind ungeregelt, da er nicht zwischen unspezifischer und spezifischer Reiztherapie zu unterscheiden weiß und alles in einen Topf wirft. Das Partigen L (= Reintuberkulin) wird durch Quaddelimpfung eingeführt.

Es wären noch kurz einige Tuberkulinpräparate anzuführen. Die Tuberkuline können selbstverständlich ebensogut von Menschen- wie von Rindertuberkelbazillen gewonnen werden. Die aus Rindertuberkelbazillen gewonnenen Stoffe werden von manchen Klinikern bevorzugt; biologisch zeigen sich keine Unterschiede.

1. Das Alttuberkulin wird aus den Züchtungen auf Bouillon gewonnen, indem sie filtriert und auf ein Zehntel eingeengt werden.

Nicht wesentlich davon verschieden sind:

2. Abgeänderte Alttuberkuline.

Diese sind von Koch selbst abgeändert worden.

a) Originaltuberkulin (TOA). Dies unterscheidet sich vom Alttuberkulin nur dadurch, daß es nicht erhitzt und nicht eingeengt wird (angewandt von Spengler und Denys).

b) Vakuumtuberkulin (VT). Dies unterscheidet sich vom Alttuberkulin dadurch, daß es nicht erhitzt wird, wohl aber im Vakuum bei niedriger Temperatur eingeengt wird.

3. Die Kochschen Neutuberkuline.

a) Neutuberkulin (TR). Es wird durch Verreiben junger Kulturen in Kugelmühlen gewonnen, nachdem die Tuberkelbazillen im Vakuum getrocknet sind. Das Bazillenpulver wird dann mit destilliertem Wasser ausgezogen und zentrifugiert. Der Bodensatz enthält das TR und enthält die in Wasser unlöslichen Bestandteile des Tuberkelbazillus. Es enthält aber auch sicherlich noch wasserlösliche Bestandteile, denn das Wasser kann an die zum größten Teil unaufgeschlossenen Bazillen gar nicht heran, und erst wenn man die Bazillen aufschließt (Deycke und Much), kann man sämtliche wasserlöslichen Bestandteile ausziehen.

b) Bazillenemulsion. Zu ihrer Herstellung werden lebende Tuberkelbazillen in Kugelmühlen zermahlen und dann die gepulverten Bazillen in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Es wird dann nicht zentrifugiert, sondern lediglich der Bodensatz, der sich von selbst beim Stehenlassen bildet, weggelassen, und die Flüssigkeit durch Zusatz von 50% Glyzerin haltbar gemacht. Dieser Impfstoff enthält also sämtliche Partialantigene des Tuberkelbazillus, aber wie wir schon häufig betonten, die meisten in nicht brauchbarer, weil nicht aufgeschlossener Form. Nach den neuen Studien ist der Name Tuberkulin für ihn am allerunangebrachtesten, noch unangebrachter als für das Neutuberkulin (TR).

4. Das wässerige Tuberkulin Maraglianos wird, wie erwähnt, durch Ausziehen lebender Tuberkelbazillen mit destilliertem Wasser gewonnen.

5. Mischtuberkuline.

a) Beranecksches Tuberkulin. Dieses wird aus einer Mischung zweier Tuberkuline gewonnen, nämlich aus Bouillonkulturfiltraten und Auszügen aus Tuberkelbazillenleibern, die mit 1%iger Phosphorsäure erhalten werden. Wird von Sahli bevorzugt, da es alle Partialantigene enthält und diese zugleich reaktiv sein sollen.

b) Wolff-Eisner verwendet Alttuberkulin + Bazillenemulsion.

6. Tebean wird durch fünftägiges Schütteln vollkräftiger Tuberkelbazillen in einer 25%igen Galaktoselösung bei 37° gewonnen. Es wird nachträglich im Vakuum eingetrocknet und zu Pulver verrieben. Es macht schmerzhafte Knoten und Abszesse (Steffen, Levy und Krencker).

7. Tuberal. Es soll ein abgeschwächtes Tuberkulin darstellen, scheint aber so weit abgeschwächt zu sein, daß es gar nicht mehr reaktionsfähig ist, also das reine Tuberkulin kaum enthält.

8. Rosenbachsches Tuberkulin. Dieses Tuberkulin verdankt dem Bestreben, die Giftigkeit der ursprünglichen Präparate abzuschwächen, seine Entstehung. Die Abschwächung wird dadurch erreicht, daß man Trichophyton auf der Bazillenbouillonkultur wachsen läßt. Es ist in der Tat weniger reaktionsfähig als Alttuberkulin, scheint aber keine besondere Wirksamkeit zu haben.

9. Albumosenfreies Tuberkulin (TAF). Dieses ist schon von Robert Koch in den Handel gebracht (Höchst). Koch

ging dabei von dem Bestreben aus, die unerwünschten Nebenwirkungen des Tuberkulins, die er zum Teil auf unspezifische Eiweiß- und Albumosenbestandteile zurückführt, auszuschalten. Es wird durch Züchten von Tuberkelbazillen auf albumosefreien Nährböden gewonnen. Es ist reaktionsschwächer als das verwandte Alttuberkulin, setzt auch die Empfindlichkeit gegen Alttuberkulin nur wenig herab. Komplementbindende Antikörper konnten nur in sehr vereinzelten Fällen hervorgerufen werden (Jochmann und Möllers).

10. Endotin, jetzt Gabrigen genannt. Die Darsteller Gordon und Gabrilowitsch machten keine genaueren Angaben über seine Herstellung. Es soll ein eiweiß- und albumosenfreies Tuberkulin sein. Much und Leschke, sowie Jochmann und Möllers fanden, daß es keine Komplementbindung gibt in solchen Fällen, wo Alttuberkulin starke Komplementbindung gibt. Es ist nur etwas abgeschwächter als das ursprüngliche Tuberkulin und dem Wesen nach von diesem keineswegs grundverschieden.

11. Das Tuberkulin Ponndorffs enthält sämtliche Partigene der Tuberkelbazillen.

12. Es sind dann noch eine Reihe einzelner entgifteter, entfetteter und enteiweißter Tuberkuline beschrieben worden, deren Aufzählung aber füglich übergangen werden kann, da sie weder als Heilmittel besondere Beachtung verdienen, noch auch das Problem der Darstellung des reinen Tuberkulins in ihnen gelöst ist.

13. Am reinsten ist das reine Tuberkulin mit dem von Deycke und Much angegebenen Säureverfahren erhalten worden. Es befindet sich dann, wie erwähnt, in dem säurehaltigen Wasserfiltrate, kann aber durch besondere Fällungen nicht isoliert werden. Wir stehen da also vor der auffallenden Beobachtung, daß der Träger der reinen Tuberkulinwirkung ein Stoff sein müßte, der durch Fällungsmittel wie Alkohol, Alkoholäther sowohl gefällt wie gelöst wird. Oder aber, und das scheint uns nach den bisherigen Erfahrungen fast noch wahrscheinlicher zu sein, es handelt sich da gar nicht um eine Substanz im eigentlich chemischen Sinn, vielmehr um einen besonderen physikalischen Zustand, der durch die Fällungsmittel nicht beeinflußt wird.

Eine Verbindung der aktiven mit der passiven Immunisierung erstrebt die sensibilisierte Bazillenemulsion (Ruppel). Sie wird in der Weise dargestellt, daß Bazillenemulsion mit einem hochwertigen Immunserum zusammengebracht wird, wie dies

andernorts schon beschrieben wurde. Dies Immunserum soll die Giftigkeit der Bazillenemulsion abschwächen, ohne sie seiner Wirksamkeit zu berauben. Die sog. Entgiftung wird durch Wolff-Eisner aufs entschiedenste bestritten. Sicher ist aber wohl, daß das Präparat schwächer wirkt als das Alttuberkulin.

b) Partialantigene.

Die Partigenkur gründet sich auf die Trennung zweier Hauptbestandteile des Tuberkuloseerregers (L und R) und auf die Zerlegung des wasserunlöslichen Bestandteiles in Eiweiß und Fettanteile.

Sie gründet sich auf die abgestimmte Immunität und zwar lediglich auf die ausschlaggebende, die der Zellen.

Zu ihrer folgerichtigen Durchführung werden die einzelnen Bestandteile (Partigene) benutzt. Eine Erleichterung für den Praktiker ist die Mischung der wasserunlöslichen Partigene in R, das stark reaktiv ohne giftige Nebenwirkung ist.

Wir zergliedern den Immunitätszustand mit den vier Partigenen durch abgestufte Quaddelimpfungen. Nun wird die Allergie gegen die R-Partigene gesteigert durch Impfung mit den drei Rückstandspartigenen. Mit allen dreien, weil Krankheit immer anzeigt, daß die vorhandenen Abwehrkräfte, mögen sie im einzelnen noch so stark sein, nicht genügen. Das Partigen L (Reintuberkulin) wird beiseite gelassen, da es zusammen mit den R-Partigenen die Immunkörperbildung durchkreuzt. Die Immunkörper werden gesteigert und die Giftüberempfindlichkeit geht dabei von selbst herunter oder wird so weit abgeschwächt, daß sie nicht mehr schädlich ist.

Kommt man damit nicht zum Ziele, so setzt man die Behandlung mit den R-Partigenen aus, weil hier offenbar die Giftüberempfindlichkeit stört. Diese Giftüberempfindlichkeit versucht man zu beheben, indem man mit dem Partigen L (Reintuberkulin) allein prüft und solange behandelt, bis sie erloschen ist. Ist dies erreicht, dann setzt wieder die Behandlung mit den R-Partigenen ein, um die Abwehrkräfte zu vermehren.

Individualisieren ist nur möglich mit meßbaren Werten. Mit dem klinischen Erfolge geht meist eine Zunahme der R-Partialantikörper Hand in Hand, wodurch die Richtigkeit der Grundlagen erwiesen ist. Ohne Besserung des Immunitätswertes keine Heilung. Das ist ein Satz, der gesetzmäßig gilt. Die Beherrschung des einzelnen Falles wird aber durch

ein Letztes noch mehr gesichert: Wenn alles darauf ankommt, den Immunitätswert zu bessern, so können auch alle anderen Mittel auf diese ihre Fähigkeit untersucht werden. Wir haben also die Möglichkeit, auch die unabgestimmten Mittel heranzuziehen, zu messen und zu werten.

Zu dem Ende stellt man den Immunitätsspiegel mit den Partigenen fest und sieht nun, ob er sich unter einer unabgestimmten Behandlung (Sonne, Höhenluft, Meerklima, Röntgenstrahlen, hygienisch-diätetische Kur, Chemotherapie, Orthopädie, Chirurgie, Pneumothorax u. a.) bessert. Tut er das nicht, so wechselt man das Verfahren.

So kann man also den Vorgang der Umwandlung von Strahlenenergie oder anderen Energien in Immunitätsenergie verfolgen und ziffernmäßig bestimmen. Nicht nur die Stärke des Röntgenlichtes, sondern auch seine immuntherapeutische Wirkung kann gemessen werden. So ist die Grundlage für eine ziffernmäßige Strahlenbehandlung geschaffen.

Es fragt sich nur, was die analytische Hautreaktivität im einzelnen Fall anzeigt.

Selbstverständlich hat die „Analyse" mit der „Prognose" nichts zu tun. Es ist auch klar, daß irgendwelches Schema nicht zu erwarten ist.

Was sagt eine Immunitätsanalyse? Sie gibt nur einen genauen Einblick in die eine Seite des Kampfes, die Abwehr. Über den Angriff erfahre ich nichts. Wie soll es möglich sein, auch aus der genauesten Einsicht in die Abwehr auf den Ausgang der Schlacht schließen zu können? Ich muß beide Größen des Kampfes überblicken und messen, wenn ich voraussagen soll.

Da verfügt ein Kranker über eine große Menge von Immunkräften. Trotzdem kann er schlechter daran sein als ein anderer, der nur über wenig verfügt. Warum? Weil bei ihm der Angriff stärker ist. Einem gewaltigen Angriff gegenüber können selbst die gewaltigsten Abwehrkräfte versagen. Die Tatsache, daß der Mensch krank ist, sagt ja alles. Sagt, daß die gewaltige Menge der Abwehrkräfte nicht genügt gegen die noch gewaltigere Menge der (unbekannten) Angriffskräfte.

Also niemals kann aus einer Immunitätsanalyse allein eine Voraussage gestellt werden. Es sei denn, wir vermögen auch die zweite Größe des Kampfes zu messen.

Es gibt nur ein Verfahren, was vorsichtig durchdacht eine Handhabe für die Voraussicht bietet. Natürlich muß es ein mittelbares sein. Es ist das die vergleichende Verlaufsprüfung. Das heißt die wiederholte Prüfung des Immunkörpergehaltes und sein Vergleich mit dem Krankheitsverlaufe.

Finde ich also beispielsweise, daß ein Kranker einen kräftigen Immunkörpergehalt hat, daß sich dieser unter der Behandlung hebt, und daß eine klinische Besserung damit Hand in Hand geht, so kann ich aus diesen Vergleichswerten gewiß eine nicht ungünstige Voraussage stellen.

Ebenso wenn wenig Immunkräfte da sind, und wenn sich diese bessern, dann liegt ein schwächerer Angriff vor. Finde ich umgekehrt, daß kräftige Immunkörper während der Krankheit nicht gesteigert werden oder gar abnehmen, so werde ich nicht fehlgehen, hier einen Sieg des Angreifers anzunehmen.

Nun finden wir aber auch zuweilen Fälle, wo bei guter Behandlung und klinischer Besserung der Immunkörpergehalt nicht steigt, ja, wo er sogar einmal herabgehen kann. Solchenfalls nehmen eben die Angriffskräfte plötzlich sehr stark ab, der Körper braucht gar nicht mehr die Unmengen von Abwehrkräften zur Überwindung; ja er braucht unter Umständen nur noch ganz wenig Abwehrkräfte. Er kann also jetzt mit wenigen Abwehrkräften besser daran sein als vorher mit vielen! Denn der Angriff ist soviel schwächer geworden.

Ebenso verständlich ist der andere Grenzfall: Die Immunkörper nehmen zu; das Befinden wird schlechter. Der Körper setzt sich kräftig zur Wehr, aber ebenso vermehrt der Angreifer seine Kräfte. Trotzdem der Körper seine Abwehrkräfte vermehrt, werden sie des Angriffs doch nicht Herr; denn der Angreifer vermehrt seine Kräfte ebenfalls und noch mehr.

Man beraubt sich eines allerfeinsten Einblickverfahrens, wenn man an der biologischen Prüfung vorübergeht. Eine plötzliche Schwankung im sonst so beständigen Zellimmunkraftspiegel kann sehr viel sagen! Unter allen Umständen müssen ihm starke Veränderungen im Angriff entsprechen. Und das will ja der Kliniker gerade wissen. Und das kann er allermeist mit seinen *klinischen* Verfahren überhaupt nicht oder nicht sicher genug erfahren. So bekommt er also Warnungszeichen und Rettungsmöglichkeiten, die ihm vorher nicht zu Gebote standen.

Man hat also völlig andere Bilder zu erwarten, je nachdem ob es sich um

1. Heilende,
2. Geheilte,
3. Geschützte

handelt!

Den eigentlichen Wert besitzt das immunbiologische Meßverfahren nicht für die Erkennung, nicht für die Voraussage, sondern für die Behandlung. Hier ist dafür sein Wert außerordentlich groß. Denn es umfaßt sämtliche Behandlungsverfahren, ob abgestimmt, ob unabgestimmt. Ja, es erlaubt eine Wertbestimmung der Verfahren untereinander. Aber immer nur für den einzelnen Fall! Damit haben wir individuelle, nicht schematische Meßkunst; biologische, nicht statische.

Folgende Tabelle zeigt, wie der Immunitätsspiegel lediglich durch natürliches Sonnenlicht im Hochgebirge beeinflußt wird:

Quaddelprobe:

1. 27. Mai.	2. 22. Juni.	3. 25. Juli.
A. 0	A. 1 : 10 Mill.	A. 1 : 1000 Mill.
F. 1 : 100 000	F. 1 : 1 Mill.	F. 1 : 10 Mill.
N. 1 : 10 000	N. 1 : 1 Mill.	N. 1 : 1 Mill.

Die Literatur über die Erfahrungen am Menschen weist augenblicklich etwa 83% grundsätzliche Zustimmungen gegen 17% Ablehnungen oder Bemängelungen auf.

Natürlich ist die Partigenkur kein Allheilmittel. Das wird es bei der Tuberkulose nie geben. Vielleicht ist auch die wissenschaftliche Ausbeute der Partigenarbeiten für die Zukunft größer als die praktische. Dennoch dürfte folgendes auch für den praktischen Fortschritt gesichert bleiben:

1. Die Aufschließung des Erregers.

2. Seine Zerlegung in Gruppen mit verschiedener biologischer Wirksamkeit.

3. Die Gewinnung des hochreaktivsten, an sich ungiftigen Tuberkelbazillenstoffes R, der noch in Verdünnungen von Milliarden wirkt.

4. Nachweis, daß L-Behandlung L-Reaktivität herabsetzt, R-Behandlung R-Reaktivität steigert.

5. Reaktion mit einem Antigengemisch setzt nicht alle Reaktionskörper voraus.

6. Bei fehlender Reaktion mit einem Antigengemisch kann dennoch Reaktivität auf einen oder anderen der Erregeranteile (Partialantigene) vorhanden sein.

7. Der Nachweis der Reaktivität kleinster Mengen, die Tuberkulin um das 100 000 fache übertreffen können.

8. Die einschleichende Behandlung als Erkenntnis, daß alle Therapie Dosierungstherapie ist.

9. Der Antilipoidnachweis und Erkenntnis seiner überragenden Bedeutung (die Bakterienfette eingerechnet).

10. Die Erkenntnis und Sicherung der Zellimmunität.

11. Der Nachweis der Haut als Immunitätsorgan.

12. Die Aufstellung des Leitsatzes, daß alle Tuberkulosetherapie auf Besserung der Immunität hinausläuft.

13. Die Wirkung der unspezifischen Verfahren auf die spezifische Immunität und Nachweis dieser Wirkung.

14. Der Einblick in die Tuberkulose ist nur mit spezifischen Wegen möglich, denn die Tuberkulose steht im Gegensatz zu den meisten anderen Krankheiten allein unter der spezifischen Immunität. Der Eingriff dagegen kann sowohl spezifisch wie unspezifisch sein. Das alles sollte wahrlich genügen.

Jedenfalls ist die Partigenkur die bis ans äußerste Ende und mit feinster Analyse (soweit diese überhaupt möglich) geführte spezifische Behandlung. Lehnt man ihre Grundlagen ab, lehnt man die ganze Spezifitätslehre ab. — —

* *
*

Eine Mittelstellung zwischen Partigen- und Tuberkulinkur nehmen ein:

Das Verfahren von Ruck. Seine Vakzine enthält die Albumosen, Albumine, Fette und Lipoide. „Enthält eine Lösung aller organischen Leibessubstanzen des Tuberkelbazillus.“ Betonung der Fettlipoide! Auch zur Schutzimpfung von Kindern verwendet.

In Österreich entstanden und erprobt ist das Tebezin (Dostal). Den Bazillen werden die Fette entzogen durch Saponinzusatz zum Nährboden (Verseifung). „Man könnte das Tebezin als Partigengemisch von F und R mit dem wasserlöslichen Bestandteil auffassen (Baer).“ Es ist hochreaktiv und wenig toxisch.

Rein auf die Fettbestandteile eingestellt ist das Mykoleum Paschalls. Es ist offenbar einer Mischung von F und N vergleichbar (Fettsäurelipoid + Neutralfett Fettalkohol = der Lipoidfettanteil). Nur mit ihm, als dem wahrhaft wichtigen, wird behandelt. Unter dem Einfluß der Kur sollen die Fettstoffe des Tuberkelbazillus, die ja, wie richtig erkannt wird, seine Hauptwiderstands-

kraft verursachen, angegriffen werden. Mykoleum löst Fettlipoidantikörper aus, die die „Bazillenhülle“ (besser die Fettdurchtränkung) angreifen. Dadurch wird der Bazillus dann den Körperschutzstoffen erst zugänglich.

Impfungen mit lebenden Erregern.

1. Lebende Erreger hatten sich im Tierversuch (allerdings nur für die Schutzimpfung, nicht für die Heilimpfung) allem anderen derartig überlegen gezeigt, daß es angezeigt erscheinen konnte, sie auch beim Menschen zu prüfen. Das geschah praktisch am ausgedehntesten von Friedmann. Natürlich durften keine virulenten Erreger benutzt werden. Abgeschwächte Erreger aber standen in den entfernten Verwandten des Tuberkelbazillus genügend zur Verfügung. Friedmann wählte einen „Schildkrötenbazillus“.

Nicht nur über das Mittel, sondern allein über den Bazillenstamm herrscht eine ausgedehnte Literatur. Nicht einmal über den Bazillus ist man sich einig. Schuld daran sind Friedmanns gewundene Mitteilungen. Friedmann hält den Stamm für Schildkrötenbazillen. Er sieht darin den idealen Impfstoff verkörpert, der bestehen soll „aus echten, lebenden, von allen Zusätzen verschonten Tuberkelbazillen von natürlicher vollständiger Avirulenz und Atoxität“. Diese Ansicht wird von einer Seite anerkannt. Von anderer dagegen wird behauptet, der Friedmannsche Bazillus stelle eine Übergangsform der Kaltblütertuberkelbazillen zum Typus humanus dar. Danach wäre er eine Abänderung des Menschentuberkelbazillus. Daß es derartige Übergänge gibt, ist erwiesen. Eine dritte Gruppe endlich hat aus dem Impfstoff verschiedene „Typen“ herausgezüchtet, was mit der Variabilität der Säurefesten zusammenhängen könnte. Die vorurteilslose Prüfung wird sich wohl zur Ansicht der Gruppe II bekennen müssen.

Es darf hier nicht meine Aufgabe sein, die praktischen Erfolge der Impfung abzuwägen. Hartes Nein steht da neben begeistertem Ja. Gewiß ist manches Nein durch falsche Dosierung, falsche Auswahl der Fälle und Voreingenommenheit verursacht. Aber auch manches Ja ebenso durch Prüfungsunfähigkeit und ebensolche Voreingenommenheit. Versuchen wir nur eine wissenschaftliche Prüfung der Grundlagen.

Eine neue Entdeckung liegt nicht vor. Ein alter Grundsatz, teils Jennerscher, teils Pasteurscher Herkunft. Namen von aus-

gesuchter Bürgschaft. Ebensowenig wie die Grundlagen neu sind, ebensowenig sind sie von vornherein abzulehnen.

Ja, es wäre das eigentliche Verdienst Friedmanns, daß er als geschickter Kompilator Erkenntnisse anderer in die Tat umgesetzt hat. Es kommt ja nicht nur auf die Grundlage, sondern in der Welt der Erscheinungen ebenso auf geschickte Umsetzung in die Praxis an.

Friedmann ist Kompilator, nicht Entdecker. Es fragt sich nur, ob er praktisch einen guten oder gar den möglichst besten Griff getan hat. Die zweite Frage möchte ich unbedingt verneinen, die erste bedingt. Gibt es doch viel nähere Verwandte des Tuberkelbazillus, die ebenso unschädlich sind wie der Bazillus Friedmanns. Je näher, desto besser. Würde man an diese einen ebenso großen Aufwand von Arbeit verwenden, käme man gewiß zu eindeutigeren Ergebnissen.

Aber selbst mit den Friedmannschen Bazillen würde man vielleicht besser fahren, wenn man sich von der rohen Massenimpfung befreien und nach modernen Ergebnissen ganz kleine Mengen verwenden würde, vor allem in regelmäßiger Wiederholung.

II. Um Kaltblüterbazillen handelt es sich bei dem Chelonin (Möller). Kritisch wäre dasselbe darüber zu sagen.

III. Unter den lebendigen Impfstoffen wird man aber unbedingt einem solchen die Palme zuerkennen müssen, der nach Calmetteschen Grundsätzen behandelt ist. Sahen wir doch, daß Calmette für die Rindertuberkulose lebende Rinderbazillen selbst verwendet, die aber ihre Virulenz eingebüßt haben. Wenn er es ebenso mit Menschenbazillen für die Menschenbazillen macht, so ist das nur zu begrüßen.

Allerdings muß hier eines eingeschränkt werden: Die lebenden Erreger sind offenbar das beste Mittel für die Schutzimpfung. Für die Heilimpfung dagegen gelten dieselben Grenzen wie für die besten toten Impfstoffe, ja, noch mehr. Lipoide — Antilipoide!

Daß alle diese Mittel unter Umständen gefährlich sind und nicht schematisch angewendet werden dürfen, ist selbstverständlich. Wenn es einen Impfstoff aus toten Tuberkelbazillenstoffen gäbe, der für die Schutzimpfung in Frage käme, so wäre ihm unter allen Umständen der Vorzug zu geben. Die Partialantigenforschung dürfte für Erfolg und Mißerfolg im einzelnen Falle die beste Erklärung geben.

Der Impfstoff von Selters beruht auf Calmetteschen Grundlagen.

II. Unspezifische Reiztherapie.

Wir sahen, wie die Partialantigenforschung die unspezifischen Verfahren ebenfalls in die „spezifische“ Behandlung einreiht.

Nun fragt es sich aber, ob die unspezifische Immunität selber nicht auch wie für die Mehrzahl der Krankheiten, so auch für die Tuberkulose in Betracht kommt. Bei der Mehrzahl der Krankheiten hat sie das Hauptamt; bei der Tuberkulose könnte sie ein Nebenamt haben.

Dem ist sicher nicht so. Das Amt der Tuberkuloseabwehr liegt in den Händen der spezifischen Immunität. Die unspezifische Reiztherapie in engerem Sinne reiht sich also in die unspezifische Reiztherapie im weiteren Sinne ein (Licht, Luft, Bewegung, Röntgenstrahlen usw.). Sie wirkt nicht auf die unspezifische Immunität, sondern m i t t e l b a r auf die spezifische. Einseitig, wie die Wissenschaft allezeit ist, wird jetzt ja a l l e s in den Topf der unspezifischen Immunität geworfen. Für die Tuberkulose ist das ein Fehler.

Dagegen dürfte die unabgestimmte Reiztherapie für die M i s c h i n f e k t i o n e n eine unmittelbare Bedeutung haben.

Die biologische Wirkung einer Reiztherapie im weitesten Sinne ist gerade bei der Tuberkulose schön dargestellt und damit ein neuer Weg erschlossen worden. Die Röntgenstrahlenwirkung auf die Partialreaktivität der Haut wurde schon von Müller studiert, die der Höhensonne von Hirschfeld und Timm. Dabei zeigte sich, daß das Licht die Lipoid- und Fettreaktivität ganz anders beeinflußt als die Reaktivität auf Eiweiß und Tuberkulin. Übrigens wieder ein glänzender Beweis für die völlige Verschiedenheit der Partialreaktionen und damit für das Dasein der Antifette und Antilipoide.

Jedenfalls muß man am Anfang und Schluß aller Reiztherapie und aller Tuberkulosetherapie noch einmal sagen:

Der Tuberkulosebazillus erhält seine außerordentliche Widerstandskraft, die ihn scharf heraushebt aus allen anderen Erregerklassen, von der Eigenart seiner fettartigen Bestandteile. Es ist also klar, daß die Kräfte, die sich gegen den Fettanteil zu richten vermögen, für den Körper die wichtigste biologische Waffe gegen Erreger und Krankheit bedeuten müssen.

III. Schutzimpfung.

Eine Schutzimpfung ist beim Menschen nicht erprobt, wird dagegen in der Bekämpfung der Rindertuberkulose angewandt. Ihr Erfinder ist Behring. Er nennt sein Verfahren Bovovakzination.

Behring geht von einem Menschentuberkelbazillenstamm aus, der für Rinder nicht virulent ist. Er ist also für Rinder abgeschwächt, nur daß hier die Abschwächung nicht künstlich durch Menschenhand, sondern durch die Natur selbst vorgenommen wurde. Durch das lange Verweilen in menschlichen Körpern hat dieser Stamm offenbar seine Rindergefährlichkeit eingebüßt und kann so, wie er ist, gebraucht werden.

Da der Mensch vom Rinde her angesteckt werden kann, so bedeutet eine Rindertuberkulosebekämpfung zugleich eine wichtige Waffe im Kampfe gegen die menschliche Tuberkulose. Behrings Impfung schützt aber nur ein Jahr, hat deshalb für die Praxis wenig Wert.

Nachdem Behring die Möglichkeit der Rinderimmunisierung gezeigt hatte, ist dann auch von anderen eine Rindertuberkuloseschutzimpfnug ausgearbeitet worden. So namentlich von Koch (Tauruman), Klimmer u. a. Die Grundzüge sind dieselben und die Erfolge nicht besser. Heymanns bringt die Bazillen in Schilfrohrsäckchen, durch die nicht die Bazillen, wohl aber deren Stoffwechselerzeugnisse austreten können, unter die Haut. Das Verfahren bringt schlechtere Erfolge als die anderen.

Das praktisch bewährteste Verfahren ist das von Calmette. Er züchtete Rinderbazillen auf einem Nährboden aus Glyzerin-Rindergalle. Dadurch erleiden die Fettlipoidbestandteile der Bazillen eine Veränderung. Sie können keine Tuberkel mehr beim Rind erzeugen. Wieder ein Beweis für die Wichtigkeit der Fettlipoide. Verwendet er diese lebenden, vom Rinde stammenden, aber nicht mehr für das Rind virulenten Kulturen, so erhält man schon nach einem Monat eine völlige Immunität.

Nur der lebende Keim vermag auch hier die Immunität zu erzeugen. Und wenn dies Verfahren sich weiterhin als das bisher beste herausstellen sollte, so offenbar aus dem Grunde, weil hier wirklich Rinderbazillenstämme benutzt werden, Stämme, die künstlich ihrer Ansteckungsfähigkeit für das Rind beraubt sind, die aber ihre Immunisierungsfähigkeit behalten haben.

Zu bemerken ist, daß die Fettlipoide nicht verschwinden, sondern nur verändert werden.

*　*
*

Nun hat man gemeint, selbst wenn man in den Besitz eines völlig unschädlichen und sicher wirksamen Stoffes gelangte, der ebenso wie beim Tiere auch beim Menschen hülfe, die Einführung einer Schutzimpfung der Kinder doch scheitern würde an der Schwierigkeit einer einwandfreien Statistik, aus der Erfolg oder Nichterfolg entnommen werden könnte. Der Brauchbarkeitsbeweis müßte natürlich aus einer Statistik erbracht werden, und diese kann wegen des schleichenden Verlaufes der Krankheit nur nach einer sehr langen Beobachtungszeit aufgestellt werden. An Statistiken ist schon manches gescheitert.

Wer so spricht, kennt die Welt. Und er wird wohl recht behalten. Es hat aber immer noch Leute gegeben, die man gemeiniglich unter dem Namen Idealisten verspottet, und deren Kennzeichen es ist, auch dann noch nach der Durchführung einer Idee zu streben, wenn die Dinge in der Welt ganz und gar gegen eine Durchführbarkeit sprechen. Und solche Idealisten haben wohl meistens das Größte vollbracht. Scheint doch die Welt, in der man arbeitet, unter dem Paradoxon zu stehen: Je unlösbarer ein Problem erscheint, um so größer ist es.

In der Tat sollte man das Problem der Menschenschutzimpfung nicht aus den Augen lassen. Auf Augenblickserfolge hat man dabei nicht zu rechnen. Ein einzelner wird es auch nicht erreichen. Aber es wäre das Letzte, was zu erreichen wäre, da die hygienischen Mittel allein niemals zum Ziele führen werden. Und „das Letzte wär das Höchsterrungene“.

Sachregister.

Berichtigung.

Seite 249 in der 5. Zeile von unten muß es in dem Tafel-Hinweis heißen:

statt Tafel I: Tafel III
„ „ II: „ IV

Die Therapie der Nasentuberkulose.

Von **Dr. Walter Stupka**, Assistent der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Halskranke, Innsbruck. 1922.

Eine knappe übersichtliche und sehr erschöpfende Darstellung des Themas, über das in der Literatur Zusammenhängendes noch wenig existiert. Die in- und ausländische Literatur ist berücksichtigt, ebenso eigene reiche Erfahrungen.

Die Lichtbehandlung (Heliotherapie) in den deutschen Lungenheilstätten.

Denkschrift auf Veranlassung der Vereinigung der Lungenheilanstaltsärzte bearbeitet von **San.-Rat Dr. Georg Liebe**, Waldhof-Elgershausen. Mit Beiträgen von **Prof. Dr. Bacmeister** (St. Blasien), **Dr. Bochalli** und **Dr. Scheffer** (beide in Lostau) sowie einem Geleitwort von **Ministerialdirektor Prof. Dr. Kirchner.** Zweite unveränderte Auflage. VI, 72 S. mit 2 Abbildungen im Text. 1921.

Bringt die Erfahrungen der deutschen Heilstättenärzte auf einem der wichtigsten Gebiete der Tuberkulose-Therapie, gleichzeitig eine Einführung in die Technik.

Die operative Behandlung der Lungentuberkulose.

Von **Prof. Dr. F. Jessen**, Geheimer Sanitätsrat in Davos. Dritte, gänzlich umgearbeitete und erweiterte Auflage. 75 S. mit 11 Abbildungen im Text. 1921.

Taschenbuch der Knochen- und Gelenktuberkulose (chirurgische Tuberkulose).

Mit einem Anhang: **Die Tuberkulose des Ohres, des Auges und der Haut.** Ein Leitfaden für den praktischen Arzt. Von **Dr. H. Schwermann,** Facharzt für Tuberkulose. 150 S. mit 10 Abbildungen im Text. 1920.

Aerztliche Rundschau: Füllt eine grosse Lücke aus, Anordnung sehr übersichtlich, in seiner Art mustergültig, den Kollegen der Praxis wärmstens zu empfehlen.

Beiträge zur Lungentuberkulose im Kindesalter.

I. Die kindliche Lungentuberkulose im Röntgenbilde. Von **Dr. Kurt Klare,** Leitender Arzt an der Kinderheilstätte Scheidegg. **II. Die Pneumothoraxtherapie der kindlichen Lungentuberkulose.** Von **Dr. Harms,** Leiter des städtischen Lungenspitals Mannheim. 108 S. mit 79 Röntgenbildern. 1920.

Enthält für jede Heilstätte und den Tuberkulose-Facharzt wertvolles Bildmaterial und praktische Hinweise.

Deutsche Medizinische Wochenschrift: Die Röntgenabbildungen sind vortrefflich und zeigen die entsprechenden Veränderungen aufs deutlichste. Das Buch wird dem auf diesem Gebiete tätigen Arzt nützlich und wertvoll sein.

Centralblatt für Tuberkuloseforschung: Reiche Erfahrung der Verfasser spricht aus den vorliegenden Blättern. Das Buch sei allen Aerzten, die sich mit der Tuberkulosebekämpfung besonders befassen, aber auch den Praktikern zum Studium wärmstens empfohlen.

Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer und Methylenblausalzen.

Ausgeführt mit Unterstützung des Preuss. Ministeriums des Innern und der Lupuskommission des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose von **Prof. Dr. Gräfin von Linden,** Vorstand des parasitol. Laboratoriums der Universität Bonn. VII, 290 S. mit 1 Abbildung im Text und 74 meist farbigen Tafeln. 1920.

Die Grundlagen der Ernährung bei Lungentuberkulose.

Von **Dr. G. Ichok.** Sonderabdruck aus Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 44. 40 S. 1920.

Nach dem übervalutigen Ausland wird in der betr. Landeswährung berechnet.